Microbiologia Española

Vol. II
N.º 3-4

MCMXLIX

COMMONWEALTH MYCOLOGICAL INSTITUTE
28 MAR 1960

SUMARIO

Conferencias y Comunicaciones

Páginas

Estudio sobre la levadura «Torulopsis utilis», por Mercedes Aguado y Juan Cuadrado 165

La vitamina B_{12} en Bacteriología, por Juan Santa María. 199

Dos nuevos antibióticos de importancia clínica, Aureomicina y Cloromicetina, por Harold Raistrick 215

Información

V Congreso Internacional de Microbiología 233

VII Congreso Internacional de Botánica 240

Actas de la Sociedad 243

Bibliografía

J. W. Foster: *Chemical activities of fungi* 245

E. A. Steinhaus: *Principles of Insect Pathology* 246

Fourth International Congress for Microbiology. Report of Proceedings 247

Revistas 248

Normas para los Colaboradores 283

SE SUPLICA EL CAMBIO
ON DÉSIRE L' ÉCHANGE
MAN BITTET DEN WECHSEL
WE BEG THE CHANGE

TODA LA CORRESPONDENCIA
DEBE DIRIGIRSE A
MICROBIOLOGIA ESPAÑOLA
SERRANO, 113 - MADRID - (ESPAÑA)

Número suelto: 22 pesetas. Suscripción anual (4 números): 80 pesetas.

Microbiologia Española

Vol. II

N.º 3-4

MCMXLIX

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/international-microbiology_1949_2_3-4

ESCUELA ESPECIAL DE INGENIEROS AGRONOMOS
CATEDRA DE MICROBIOLOGIA AGRICOLA E INDUSTRIAL

ESTUDIO SOBRE LA LEVADURA "TORULOPSIS UTILIS"

Mercedes Aguado y Juan Cuadrado

ANTECEDENTES

Las investigaciones sobre levaduras alimento, han sido objeto de especial atención en diferentes naciones durante las últimas décadas.

En Alemania, se efectuaron los primeros trabajos durante el período correspondiente a la primera guerra mundial, y en el *Institut Gärungsgewerbe*, de Berlín (22), comprendiendo estos primeros pasos el estudio, entre otros aspectos, de una mejor utilización de la levadura residual de cervecería, habida cuenta de sus propiedades alimenticias, no llegando a obtenerse los resultados deseados. Tras una etapa de paralización, eran reanudados estos trabajos en el año 1935, en el que surge la figura de Fink, quien, en unión de sus colaboradores, trabajando sobre especies útiles para la alimentación humana llega a obtener resultados positivos.

Ya en un principio, se fija Fink de un modo especial en la *Torula utilis*, en relación con los azúcares por ella utilizados (13). Posteriormente, año 1936, Fink, expone las posibilidades de las levaduras pienso (5), mientras Braun y Pfundt (2) se ocupan de los crecimientos de las levaduras e incluso proponen las funciones que pueden representarlos; Pfeiffer (23), escribe un notable trabajo sobre la determinación analítica de las proteínas que se encuentran en los piensos y Silbereisen (25), dá a conocer los resultados a que ha podido llegar sobre los líquidos existentes en las «cremas» y «pastas» de la levadura. En 1937, Fink publica un trabajo con Just (7) y otros cuatro, en unión del mismo, al siguiente año (8, 9, 10, 11), ocupándose principalmente de la acción de la aireación forzada, así como de la teoría refente a la producción de materias secas en los cultivos forzados de las levaduras, temas que merecen también la atención de Claassen (22); dentro de 1937, aparecen trabajos de Kraut y Schlottmann (15), estudiando Richter y Bruggemann (24) el valor que como alimento del hombre y como pienso tienen las levaduras.

Prosiguiendo sus investigaciones, Fink y Just se ocupan de la bioquímica de la *Torula utilis*, estudiando, entre otros temas, el que se refiere a los aminoácidos que integran sus proteínas (12); Fink, Dietrich, Lahrengel y Grassmann (3), tratan del rendimiento en levadura del alcohol respirado y consumido como única sustancia ternaria en los medios de cultivo, estudiando Lechner e Illig (16) la utilización de las pentosas por la *Torula utilis*. Estos y otros trabajos de investigación determinan que, en el año 1939, llegue la industria germana a fabricar 39.000 toneladas de levaduras pienso.

En Inglaterra, con bibliografía menos abundante, destaca la figura de Thaysen (26), Director de la instalación piloto de Teddington, que en unión de Morris (27), efectúa notables trabajos sobre mutación de levaduras y obtención de una raza gigante de *Torulopsis utilis*. Por su parte, el gobierno inglés protege la instalación de fábricas en las colonias, entre las que se encuentra la de Trinidad (Martinica), de la *Colonial Food-Yeast Limited*, en la que se utilizan las melazas de azucarería.

Bélgica y Francia, coadyuvan también con sus trabajos. De interés son los publicados en Copenhague, como producto de las investigaciones efectuadas por Winge, en el Carlheri-Laboratorium.

Entre los trabajos norteamericanos, se encuentra el de Joslyn, sobre el Metabolismo mineral de las levaduras (14); C. y G. Lindegrem (16, 17), estudian los medios de evitar mediante hibridaciones las deficiencias en vitaminas que se observan en algunas levaduras, la actividad respiratoria de las levaduras que contienen reservas de glucógeno, etc. La riqueza vitamínica de las levaduras es motivo de estudio por parte de Emery, Mc Leod y Robinson (4).

En nuestro país se efectúan estudios iniciales, por Marcilla y colaboradores, en 1941. En 1943, Marcilla, en el trabajo leído al clausurarse el Pleno del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se ocupa de las posibilidades españolas para la síntesis biológica de las proteínas (19), demostrando la posibilidad de fabricar levaduras pienso, a partir de las levaduras residuales contenidas en las heces del vino (*), fijando

(*) Si bien Fink ya había demostrado anteriormente la posibilidad de obtener tales levaduras, debe tenerse presente que como materia de partida disponía del azúcar de madera y las lejías al sulfito de que nosotros no disponemos, como, por otra parte, tampoco de las abundantes melazas de azúcar de caña que, en el caso de Inglaterra representan una magnífica fuente de materias primas que recibe de sus Colonias. En nuestro caso, los estudios efectuados han mostrado que es posible obtener jugos adecuados para la multiplicación de levaduras a partir de la pataca y de los rizomas tuberosos de los *Asphodelus*, conclusión de gran interés, ya que la pataca tiene un cultivo sencillo y sus rendimientos son elevados; abundando extraordinariamente los gamones, que se presentan espontáneos en muchas de nuestras zonas.

posteriormente su atención sobre la utilización de algunos microorganismos como materias primas para la alimentación humana (20); más adelante, dirige nuevos trabajos (1), y, en colaboración con Feduchy se ocupa de «Las materias primas españolas para la fabricación de levaduras pienso» (21), trabajo en el que hace un completo estudio de los jugos procedentes de los tubérculos de *Asphodelus*. Finalmente, en 1947, Marcilla, Feduchy y Reus, publican «La fabricación de levaduras-pienso a partir de los rizomas de gamones *(Asphodelus)* espontáneos en España» (22).

Expuestos brevemente estos antecedentes pasamos a dar cuenta en las páginas que siguen de las experiencias que, en orden a la producción de *Torulopsis utilis* para levaduras-alimento, hemos realizado bajo la dirección de nuestro Maestro, Prof. Marcilla Arrazola.

MEDIOS DE CULTIVO

Agua de malta.—Con riqueza del tres por ciento en maltosa.

Agar-malta.—pH = 5.

Mosto de pataca.—Puestas las patacas a secar al aire y posteriormente trituradas, fué sometida la pulpa a un primer prensado y, previo humedecido y nuevo pase por el molino triturador, a un segundo prensado, obteniéndose un jugo que, previa filtración grosera, fue tratado con ácido sulfúrico al 10 por 100 hasta pH entre 1 y 2. Al siguiente día se calentó el jugo durante una hora al baño maría, y después de frío se neutralizó con exceso de CO_3Ca, procediéndose, finalmente, al filtrado y esterilización y obteniéndose un líquido transparente y brillante de color acaramelado oscuro, y pH = 6. Previa defecación se determinaron los azúcares acusando una riqueza del 9,87 por 100.

Para proveer a las levaduras del ión PO_4''' se adicionaron a los mostos no diluídos, la cantidad de 1,5 gramos de fosfato amónico por cada 100 gramos de azúcares reductores, con lo cual se suministró al mismo tiempo la cantidad necesaria de nitrógeno amoniacal; se diluyó este líquido en 2,5 veces su volumen de agua, obteniendo un mosto con una concentración de 2,72 por 100 de azúcares reductores y 0,0425 por 100 de fosfato amónico. Después se añadió SO_4H_2 n/10 hasta pH 4,1 y se esterilizó a 105° durante una hora.

TECNICA GENERAL

Las muestras de levadura *Torulopsis utilis* nos fueron dadas en el Instituto de Microbiología, procedentes de un cultivo en xilosa. Para

proceder a su rejuvenecimiento —previo lavado con agua estéril—, se trasvasaron a un Erlenmeyer de un litro de capacidad con un pequeño fondo de 2 cm. de altura, de agua de malta, procediendo a su aireación mediante un sencillo montaje según puede verse en la figura 1.

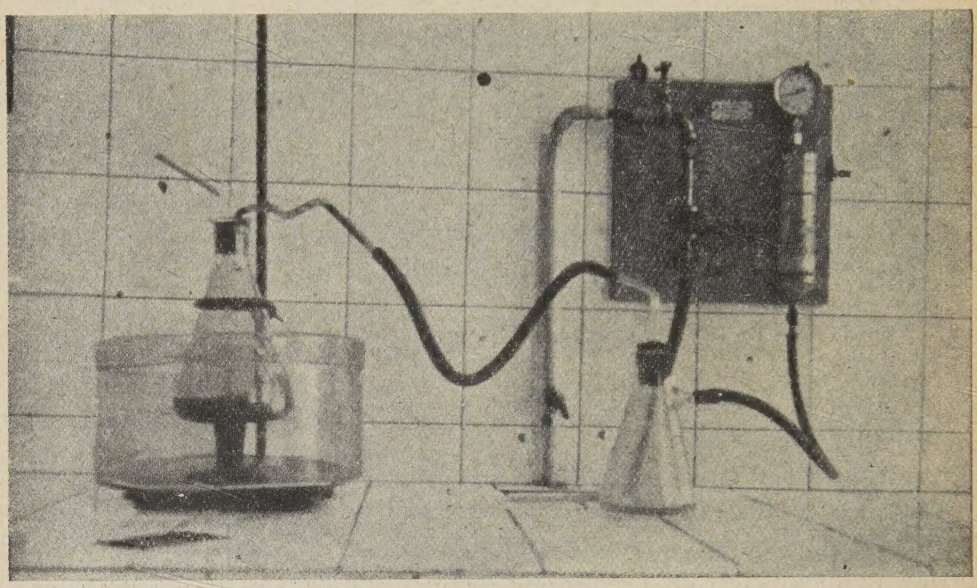


Fig. 1

El erlenmeyer se mantenía sumergido en un cristalizador con agua, cuya temperatura se conservaba entre 25° y 30° por adiciones convenientes de agua caliente. Este proceso de aireación se continuó durante tres días, de nueve de la mañana a dos de la tarde, al cabo de cuyo tiempo se llevaba el Erlenmeyer a las cámaras calientes a temperatura de 22°. Después se hizo una segunda siembra en otro matraz análogo, aireando por espacio de dos días, y, por último, una tercera siembra que se aireó durante un día entero de la cual sacamos las levaduras para la experiencia número 1.

Nuestro aparato multiplicador puede verse en la figura 2. El kitasato grande (8 litros) se mantuvo sumergido durante toda la experiencia en un cristalizador con agua a temperatura aproximada de 30°.

Sacadas las muestras y hechas las covenientes diluciones en agua estéril, que se consignan en las tablas correspondientes a las distintas experiencias, se procedía al contado de las células totales mediante un hematímetro Burker, efectuándose el contado en las dos cuadrículas de que consta.

El contado de células vivas se efectuó por el método de placas.

Hemos de hacer constar que todos nuestros cálculos se basan en contados de células y no en rendimiento en masa de levaduras puesto que no hemos tenido en cuenta el tamaño de las células difícil de calcular, tanto más cuanto que es muy variable en los diversos estadios de aireación.

Cálculo de la velocidad del aire.—Careciendo de métodos directos para calcular la cantidad de aire suministrado por hora, procedimos

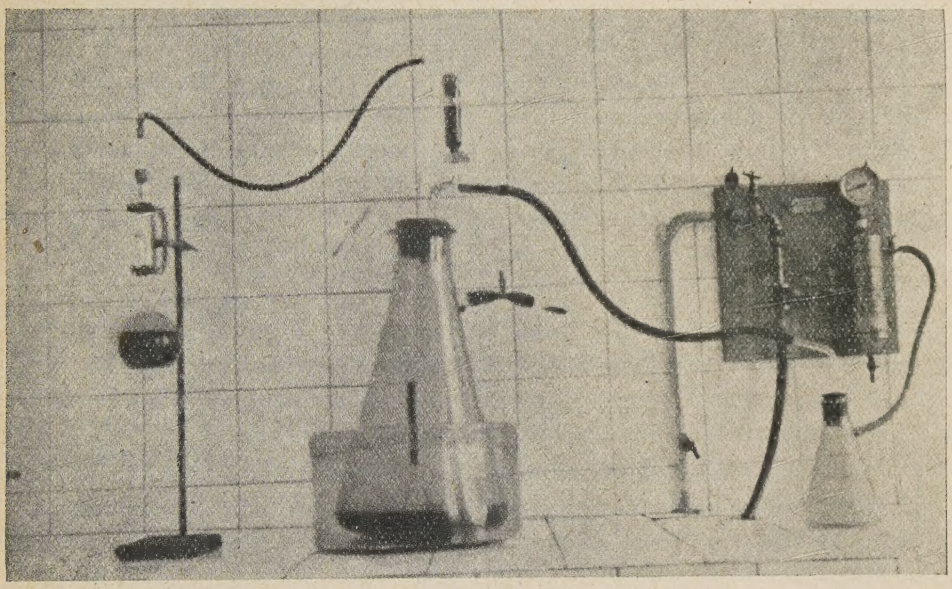


Fig. 2

por el siguiente método aproximado: Durante las diversas experiencias mantuvimos continuamente en la trompa una depresión de 10 centímetros de mercurio. Calculamos por otra parte el diámetro aproximado de poros del filtro de algodón del kitasato por comparación con el diámetro de un tubo fino que, a igualdad de abertura de la llave de paso de agua en la trompa de vacío, nos marcara la misma depresión. Este diámetro resultó ser de 1,48 mm. Aplicando finalmente la fórmula generalizada del teorema de Torricelli $V = \sqrt{\frac{2g\Delta p}{\delta}}$ resultó que pasaron por el kitasato 194,28 litros/hora.

EXPERIENCIA 1.ª

Se echaron en el kitasato 750 cc. de jugo de pataca diluído, y se sembró una masa de levaduras multiplicada del día anterior, previo lavado con agua estéril. Se sacó una muestra a las nueve de la mañana para calcular las condiciones iniciales en que comenzaba la experiencia. Las diluciones efectuadas para contados con hematímetro y para siembras en cajas Petri, son las siguientes:

Diluciones

1.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de caldo de cultivo en 200 cc. de agua, de donde se tomaron las muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 1 cc. de la primera, en 200 cc. de agua. Tercera dilución: 1 cc. de la segunda, en 100 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas Petri. Si a_1 son las colonias que nacen por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_1 . 201 . 201 . 101 = a_1 . 4{,}1 . 10^6$ células vivas.

2.ª *muestra.*—Análogas diluciones que en la primera. Llamaremos a_2 al número de colonias nacidas por cc. de siembra.

3.ª *muestra.*—Análogas diluciones que en la segunda. Llamaremos a_3 al número de colonias nacidas por cc, de siembra.

4.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron las muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 1 cc. de la primera, en 100 cc. de agua. Tercera dilución; 1 cc. de la segunda, en 100 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_4 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_4 . 501 . 101 . 101 = a_4 . 5{,}1 . 10^6$ células vivas.

5.ª *y* 6.ª *muestras.*—Análogas diluciones que en la cuarta. Llamaremos a_5 y a_6 al número de colonias nacidas por cc. de siembra.

7.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se sacaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 1 cc. de la primera, en 200 cc. de agua. Tercera dilución: 1 cc. de la segunda, en 100 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas Petri. Si a_7 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_7 . 501 . 201 . 101 = a_7 . 10^2 . 10^6$ células vivas.

8.ª *muestra.*—Análogas diluciones que en la séptima. Llamaremos a_8 el número de colonias nacidas por cc, de siembra.

De la muestra inicial se separó líquido suficiente para determinar el pH y el número de formol. Los valores obtenidos tanto en ésta como en las sucesivas muestras, van consignados en la tabla número 1.

TABLA 1

pH, n.º de formol y contados de células totales mediante hemátimetro.

MUESTRAS	pH	N.º FORMOL	1.ª CUADRÍCULA	2.ª CUADRÍCULA
1.ª	4,1	0,8	143	132
2.ª	4,0	0,8	215	210
3.ª	4,0	0,8	377	382
4.ª	3,9	0,55	240	276
5.ª	3,8	0,30	429	412
6.ª	3,6	0,25	659	662
7.ª	3,5	0,20	881	901
8.ª	3,4	0,15	1.049	1.008

Las sucesivas muestras se sacaron cada hora y media, resumiéndose en las tablas 2. y 3. las características de cada una de ellas.

TABLA 2

RESULTADO DEL CONTADO DE COLONIAS

Muestras	CC. DE SIEMBRA 2	1	1/2	Media de colonias por cc. de siembra	NUMERO DE CELULAS POR CC. DE MUESTRA INICIAL	Logaritmos
1.ª		10	6	$a_1 = 11,0$	$a_1 . 4,1 . 10^6 = 45,1 . 10^6$	7,6542
2.ª		11	8	$a_2 = 13,5$	$a_2 4,1 . 10^6 = 55,4 . 10^6$	7,7435
3.ª		19	10	$a_3 = 19,5$	$a_3 . 4,1 . 10^6 = 80,0 . 10^6$	7,9031
4.ª		26	13	$a_4 = 26,0$	$a_4 . 5,1 . 10^6 = 132,6 . 10^6$	8,1225
5.ª		40	22	$a_5 = 42,0$	$a_5 . 5,1 . 10^6 = 214,2 . 10^6$	8,3308
6.ª	138	63	32	$a_6 = 65,3$	$a_6 . 5,1 . 10^6 = 333,03 . 10^6$	8,525
7.ª	82	40	18	$a_7 = 39,0$	$a_7 . 10,2 . 10^6 = 397,8 . 10^6$	8,5997
8.ª	78	32	15	$a_8 = 33,6$	$a_8 . 10,2 . 10^6 = 342,7 . 10^6$	8,539

TABLA 3

CÉLULAS TOTALES Y MUERTAS

Muestras	Número de células por cc.	NUMERO DE CELULAS TOTALES POR CC. DE MUESTRA INICIAL	Núm. de células muertas (por diferencia)	Logaritmo de células totales	Logaritmo de células muertas
1.ª	$0{,}248 \cdot 10^6$	$0{,}248 \cdot 201 \cdot 10^6 = 49{,}75 \cdot 10^6$	$4{,}65 \cdot 10^6$	7,6968	6,6675
2.ª	$0{,}375 \cdot 10^6$	$0{,}375 \cdot 201 \cdot 10^6 = 75{,}37 \cdot 10^6$	$19{,}97 \cdot 10^6$	7,8772	7,304
3.ª	$0{,}658 \cdot 10^6$	$0{,}658 \cdot 201 \cdot 10^6 = 132{,}10 \cdot 10^6$	$52{,}10 \cdot 10^6$	8,1209	7,7168
4.ª	$0{,}445 \cdot 10^6$	$0{,}445 \cdot 501 \cdot 10^6 = 223{,}00 \cdot 10^6$	$90{,}4 \cdot 10^6$	8,3483	7,9562
5.ª	$0{,}730 \cdot 10^6$	$0{,}730 \cdot 501 \cdot 10^6 = 368{,}00 \cdot 10^6$	$153{,}8 \cdot 10^6$	8,5658	8,1869
6.ª	$1{,}143 \cdot 10^6$	$1{,}143 \cdot 501 \cdot 10^6 = 573{,}00 \cdot 10^6$	$238{,}9 \cdot 10^6$	8,7582	8,3800
7.ª	$1{,}539 \cdot 10^6$	$1{,}539 \cdot 501 \cdot 10^6 = 771{,}00 \cdot 10^6$	$373{,}2 \cdot 10^6$	8,8871	8,5719
8.ª	$1{,}785 \cdot 10^6$	$1{,}785 \cdot 501 \cdot 10^6 = 894{,}00 \cdot 10^6$	$551{,}3 \cdot 10^6$	8,9513	8,7414

Utilizando los datos de las tablas anteriores hemos construído las líneas poligonales de la figura número 3, con el fin de poder apreciar rápidamente los resultados obtenidos y, sobre todo, para poder expresarlos en fórmulas una vez que se determinen las que a ella pueden adaptarse, las cuales serán, no solamente expresión analítica de las experiencias efectuadas, sino que serán el punto de partida, como veremos, para ulteriores deducciones.

Al examinar la poligonal I advertimos que nos encontramos en condiciones análogas a las que se presentan cuando se estudia un crecimiento de población, cuestión que ha sido objeto de meticulosas investigaciones. Es sabido que en estos casos se ha recurrido para representar el hecho observado, a las curvas logísticas, que han venido siendo consideradas como fiel reflejo de la realidad.

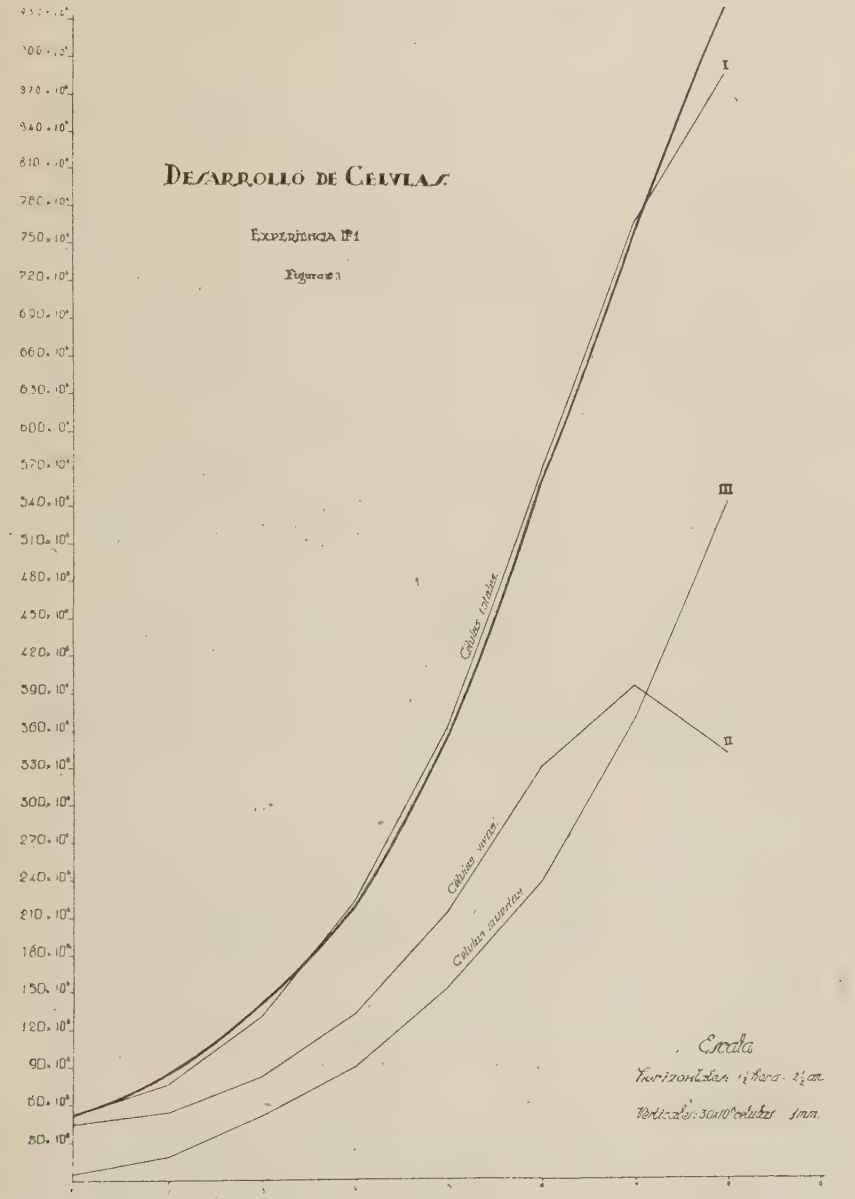
Creyendo pues que procede ajustar a nuestra poligonal una logística, hemos hecho su cálculo con arreglo al método de Pearl y Reed, habiendo llegado a la ecuación correspondiente

$$y = \frac{2084}{1 + e^{3'707 - 0'355x}}$$

Contruída la curva, vemos que se adapta debidamente a la poligonal.

La poligonal de células vivas (II) responde a un proceso diferente. Presenta un primer período de crecimiento, ydes pués un descenso, que probablemente tendrá cierta analogía con aquél. Nos hallamos, pues,

al pretender buscar la curva que se adapte a esta poligonal, ante una de las llamadas de campana o de Gauss, mas como no puede asegurarse que realmente se trate de una curva normal, es más, probablemente no ocurrirá ésto, ya que seguramente no han de ser idénticos



los períodos de crecimiento y mortalidad, ha de estimarse que la curva buscada responde al tipo de las normales asimétricas.

Las ecuaciones de estas clases de curvas son de la forma

$$y = \frac{N}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{S\frac{x}{\sigma}} \cdot e^{-\frac{1}{2}\frac{x2}{\sigma 2}}$$

en la que N es la población, σ la desviación típica y S la asimetría.

En nuestro caso particular no es posible calcular la ecuación, toda vez que desconocemos, conforme se advierte en la poligonal, el proceso de decrecimiento, pues apenas iniciado éste, se carece de los datos que permitirían continuarle y con ello apreciar el modo según el cual van disminuyendo las células vivas, lo que es preciso para calcular la ecuación de la curva de adaptación, pues entre sus parámetros figura la asimetría, la cual no puede calcularse desconociendo la rama de descenso.

Mediante el estudio de las poligonales semilogarítmicas representadas en la figura número 4 (*), se puede apreciar mejor la proliferación durante la fase logarítmica. De la observación de la poligonal I, de células totales, se deduce que éstas tuvieron un período de ajuste de hora y media aproximadamente, puesto que a partir de la segunda muestra el número de células totales adquiere un crecimiento logarítmico que dura hasta la sexta muestra. Fácilmente se observa como los puntos comprendidos en este intervalo se hallan aproximadamente sobre una misma recta. La exigencia de una fase de ajuste es lógica ya que hemos cambiado las células de medio cultivo y han de adaptarse al nuevo ambiente.

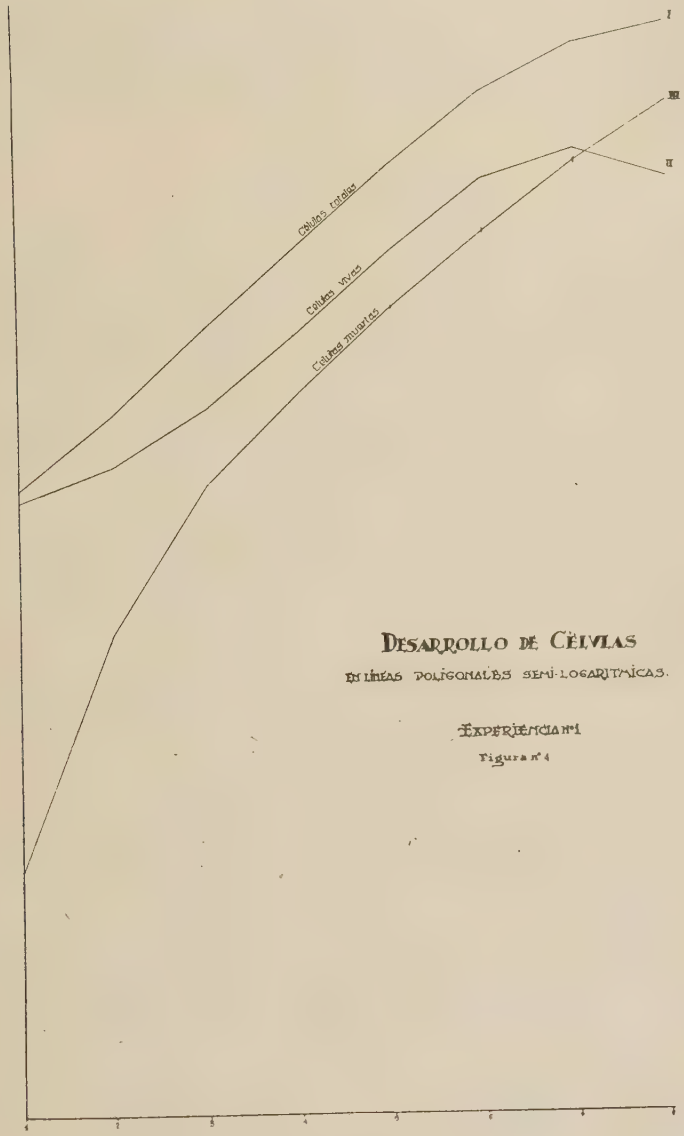
En la poligonal II de células vivas, se observa que la fase de ajuste está comprendida entre los puntos 1 y 3, y por comparación con la fase de ajuste de las células totales se observa que ésta es muy superior en las células vivas que en las totales, cosa lógica, puesto que en el conjunto de células totales hay un gran número de ellas cuyo ajuste está siempre hecho, por estar muertas.

La fase logarítmica dura en las células vivas entre los puntos 3

(*) En el original se han tomado en abscisas dos centímetros y medio como representación de 1,5 horas y en verticales, se han llevado los logaritmos correspondientes a los números de células totales, vivas y muertas, relativos a las distintas horas, multiplicados por 10; el origen de ordenadas a partir del punto de ordenada Y = 60 para facilitar el dibujo.

y 6. Viene a continuación una fase de crecimiento estacionario, según la denominación de Porter, al final de la cual terminó la experiencia por falta de tiempo. Puede observarse que en la fase estacionaria, el número de células vivas es aproximadamente igual al de muertas.

Rendimientos.—El rendimiento de la experiencia fue muy acepta-



DESARROLLO DE CÉLULAS
EN LÍNEAS POLIGONALES SEMI-LOGARÍTMICAS.

EXPERIENCIA Nº 1
Figura nº 4

ble, pues al final del proceso teníamos una concentración de 894×10^6 células, y al principio $49{,}65 \times 10^6$, o sea, que al final se obtuvieron 17,8 veces más células de las que había al principio, durante un proceso de aireación de diez horas, que equivale a un rendimiento del 30 por 100.

Por falta de espacio se distribuyeron las cajas de Petri con las siembras, en dos estufas, una regulada a 24 y otra, a 29 grados, pudiendo observarse que la proliferación en esta última fue muy superior a la de la primera, lo que nos hizo pensar que el óptimo de temperatura de crecimiento de nuestra levadura está más próximo de los 30° que de los 25°, observación que pudimos comprobar en experiencias posteriores.

EXPERIENCIA .Nº 2

Se comenzó la aireación á las nueve de la mañana y durante un proceso de diez horas, se sacaron muestras cada hora y media. Este proceso es de fermentación continua y, por consiguiente, hubo necesidad de añadir mosto concentrado cada vez que sacábamos muestras para los análisis correspondientes. La cantidad de dicho mosto que se echó fué aproximadamente la mitad de la que se sacó en cada toma de muestras, puesto que la concentración en azúcares del mosto concentrado era aproximadamente tres veces mayor que la de los diluídos, y dada la imposibilidad de calcular en cada muestra la disminución de la concentración de azúcares como consecuencia del metabolismo celular, creímos conveniente efectuar las adiciones que acabamos de consignar.

A continuación figuran las diluciones, seguidas por la Tabla 4, que recoge el pH, número de formol y contados de células totales.

Diluciones

1.ª *muestra.*—Primera dilución: 2 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para el contado con el hematímetro. Segunda dilución: 5 cc. de la primera, en 500 c c. de agua. Tercera dilución: 5 cc. de la segunda, en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_1 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial, habrá $a_1 \cdot 201 \cdot 101 \cdot 101 = a_1 \cdot 2{,}56 \cdot 10^6$ células vivas.

2.ª, 3.ª, 4.ª, 5.ª y 6ª *muestras.*—Análogas diluciones que en la primera. Siguiendo la notación anterior serán a_2, a_3, a_4, a_5 y a_6 los números de células vivas nacidas por cc. de siembra.

7.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 5 cc. de la primera, en 500 cc. de agua. Tercera dilución: 5 cc. de la segunda, en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri.

Si a_7 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_7 \cdot 501 \cdot 101 \cdot 101 = a_7 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6$ células vivas.

8.ª *muestra.*—Análogas diluciones que en la séptima. Llamaremos a_8 a las colonias nacidas por cc. de siembra.

TABLA 4

pH, n.º de formol y contados de células totales mediante hematímetro.

MUESTRA	pH	N.º FORMOL	1.ª CUADRÍCULA	2.ª CUADRÍCULA
1.ª	4,3	1,2	150	150
2.ª	4,4	1,2	168	180
3.ª	4,4	1,1	213	207
4.ª	4,3	1,0	284	276
5.ª	4,3	0,9	400	418
6.ª	4,2	1,1	613	596
7.ª	4,3	1,0	437	432
8.ª	4,5	1,1	646	600

En esta experiencia hemos tenido en cuenta el número de células que se sacaban con cada muestra, ya que por manejar poco líquido de cultivo (1 litro), el cálculo del desarrollo de células extraídas en cada caso influye notablemente en el contado final, tanto de totales como de vivas.

Si examinamos (fig. 5.ª) la poligonal de células totales construída con los datos que figuran en las tablas 5, 6 y 7 (al final de la experiencia), vemos que puede asimilarse a una parábola de tercer grado. Hecho el cálculo llegamos a su ecuación

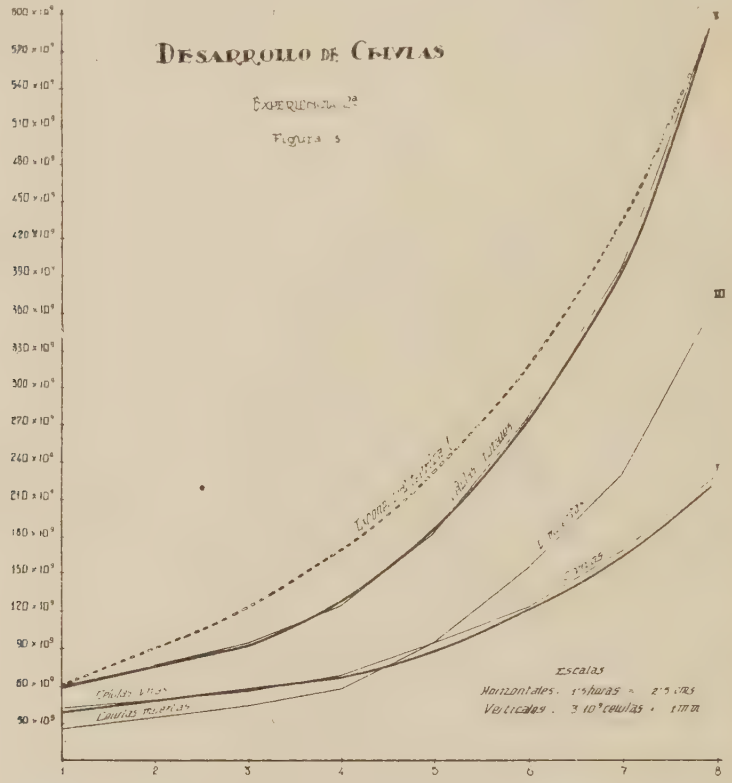
$$y = 125{,}6 + 43{,}1\,x + 11{,}4\,x^2 + 1{,}2\,x^3$$

que contruída apreciamos se adapta con perfección a la poligonal.

Los incrementos instantáneos de población vienen representados por la derivada de la que acabamos de hacer referencia.

$$y = 43{,}1 + 22{,}8\,x + 3{,}6\,x^2$$

Si pasamos ahora al examen de la poligonal de células vivas, vemos también que otra rama parabólica de tercer grado puede ser su



representación, y, en efecto, hecho el correspondiente cálculo obtenemos su ecuación

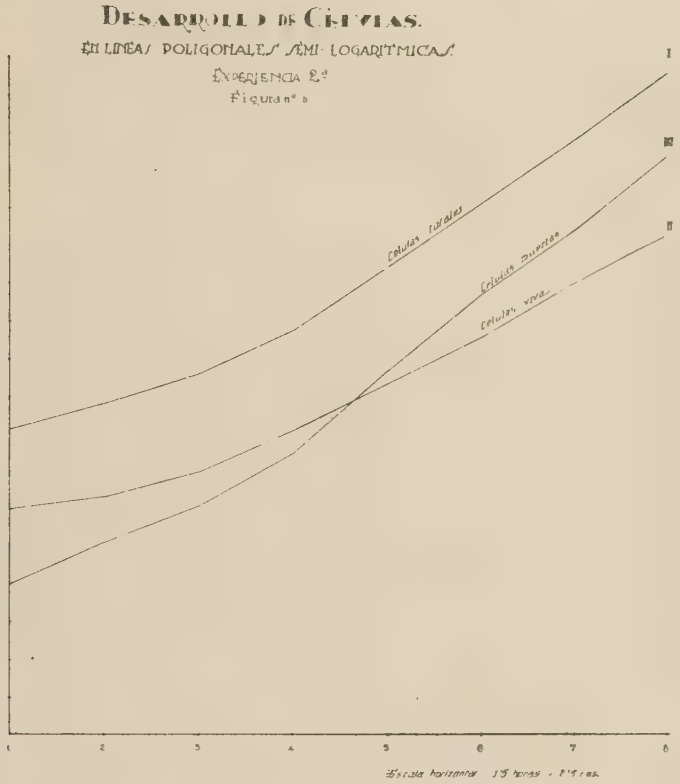
$$y = 22{,}5 + 5{,}1\,x + 1{,}2\,x^2 + 0{,}2\,x^3$$

que se adapta con precisión, conforme se aprecia en el dibujo; comparando, pues, la fermentación de esta experiencia con la correspondiente a la de la experiencia primera, y valiéndonos de las expresiones analíticas que definen ambos procesos, llegamos a ver con claridad que las leyes que las rigen son diferentes. En el primer caso, las células tota-

les siguen una trayectoria que tiene gran semejanza con el crecimiento de la población humana y por eso es una expresión logística quien la define; en cambio en el segundo, es una curva parabólica, como hemos visto, la que refleja el hecho observado con una gran aproximación.

Calculada la exponencial teórica resulta la ecuación

$$y = 65{,}25 \cdot 1{,}232^{x}$$



Si consideramos las poligonales semilogarítmicas (fig. 6), podemos deducir de su examen que existe una fase de ajuste comprendida entre los intervalos 1 a 4, muy superior a la observada en la experiencia anterior, debido posiblemente a que se opera con una concentración inicial de células mucho mayor. El crecimiento logarítmico se inicia desde el intervalo 4 hasta el final del proceso.

Rendimiento.—Puede observarse también que el rendimiento fué inferior al de la experiencia número 1, pues de un total de células sembradas inicialmente igual a $65{,}25 \cdot 10^{9}$ se obtuvo al final del pro-

ceso un total de 587,6 . 10^6 células, o sea una cantidad a la terminación, 9,15 veces superior a la inicial que expresada en tanto por ciento es 14 por 100, en oposición al 30 por 100 de la primera experiencia. Creemos que esto es debido a la mayor concentración de células en el instante de comenzar el proceso, pues mientras en esta segunda experiencia hemos comenzado con 65,25 . 10^6 células por cc. en la primera lo iniciamos con 49,75 . 10^6

TABLA 5.—CÉLULAS VIVAS. RESULTADO DE CONTADOS DE COLONIAS

MUESTRAS	CC. DE SIEMBRA			MEDIA DE COLONIAS POR CC.	N.º DE COLONIAS POR CC. DE MUESTRA INICIAL	SE SACARON EN CC.	SE ECHARON EN CC.	
	2	1	1/2					
1	31	13	9	15,5	$a_1 . 2{,}56 . 10^6 = 39{,}8 . 10^6$			En los 1.000 cc. del matraz hay $39{,}8 . 10^9$ células.
2	34	15	9	16,66	$a_2 . 2{,}56 . 10^6 = 42{,}6 . 10^6$	8	4	En los 1.000 cc. del matraz hay $42{,}6 . 10^9$células. Sacadas: $341 . 10^6$ células. Quedan en el matraz $42{,}3 . 10^9$ células en 996 cc. de mosto.
3	41	19	10	19,8	$a_3 . 2{,}56 . 10^6 = 50{,}7 . 10^6$	28	14	En los 996 cc. hay $50{,}5 . 10^9$ células. Total células sacadas: $1827 . 10^6$. Quedan en el matraz $48{,}05 . 10^9$ células en 972 cc. de mosto.
4	51	27	12	25,5	$a_4 . 2{,}56 . 10^6 = 65{,}3 . 10^6$	6	4	En los 972 cc. hay $63{,}5 . 10^9$ células. Total de células sacadas: $2802 . 10^6$. Quedan en el matraz $63{,}05 . 10^9$ células en 970 cc. de mosto.
5	74	34	15	33,66	$a_5 . 2{,}56 . 10^6 = 86{,}3 . 10^6$	14	7	En los 970 cc. hay $83{,}6 . 10^9$ células. Total de células sacadas: $4926 . 10^6$. Quedan en el matraz $82{,}5 . 10^9$ células en 963 cc. de mosto.
6	86	48	22	45,00	$a_6 . 2{,}56 . 10^6 = 115{,}0 . 10^6$	16	7	En los 963 cc. hay $109{,}7 . 10^9$ células. Total de células sacadas: $6776 . 10^6$. Quedan en el matraz $109 . 10^9$ células en 954 cc. de mosto.
7	61	33	16	31,8	$a_7 . 5{,}11 . 10^6 = 162{,}3 . 10^6$	14	7	En los 954 cc. hay $154{,}9 . 10^9$ células. Total de células sacadas: $11896 . 10^6$. Quedan en el matraz $152{,}5 . 10^9$ células en 947 cc. de mosto.
8	83	45	21	42,8	$a_8 . 5{,}11 . 10^6 = 218{,}5 . 10^6$			En los 947 cc. hay 206,7 . 109 células. Total de células sacadas: $16190 . 10^6$.

TABLA 6.—TOTAL DE CÉLULAS

MUESTRAS	NÚMERO DE CÉLULAS POR MM³	N.º DE CÉLULAS POR CC. DE SIEMBRA	SE SACARON EN CC.	SE ECHARON EN CC.	
1	$0{,}26 \cdot 10^3$	$0{,}26 \cdot 10^6 \cdot 251 = 65{,}25 \cdot 10^6$			En los 1.000 cc. del matraz hay $65{,}25 \cdot 10^9$ células.
2	$0{,}30 \cdot 10^3$	$0{,}30 \cdot 10^6 \cdot 251 = 75{,}25 \cdot 10^6$	8	4	En los 1.000 cc. del matraz hay $75{,}25 \cdot 10^9$ células. Sacamos $602 \cdot 10^6$ células. Quedan en el matraz: $74{,}6 \cdot 10^9$ células en 996 cc. de mosto.
3	$0{,}363 \cdot 10^3$	$0{,}363 \cdot 10^6 \cdot 251 = 91{,}1 \cdot 10^6$	28	14	En los 996 cc. hay $90{,}8 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $3282 \cdot 10^6$. Quedan en matraz $88{,}5 \cdot 10^9$ células en 972 cc. de mosto.
4	$0{,}485 \cdot 10^3$	$0{,}485 \cdot 10^6 \cdot 251 = 121{,}8 \cdot 10^6$	6	4	En los 972 cc. hay $118{,}3 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $5120 \cdot 10^6$. Quedan en el matraz $117{,}6 \cdot 10^9$ células en 970 cc. de mosto.
5	$0{,}71 \cdot 10^3$	$0{,}71 \cdot 10^6 \cdot 251 = 178{,}1 \cdot 10^6$	14	7	En los 970 cc. hay $173{,}0 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $10001 \cdot 10^6$. Quedan en el matraz $170{,}1 \cdot 10^9$ células en 963 cc. de mosto.
6	$1{,}049 \cdot 10^3$	$1{,}049 \cdot 10^6 \cdot 251 = 263{,}0 \cdot 10^6$	16	7	En los 963 cc. hay $253{,}0 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $18875 \cdot 10^6$. Quedan en el matraz $249{,}0 \cdot 10^9$ células en 954 cc. de mosto.
7	$0{,}755 \cdot 10^3$	$0{,}755 \cdot 10^6 \cdot 501 = 378{,}0 \cdot 10^6$	14	7	En los 954 cc. hay $361{,}0 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $32680 \cdot 10^6$. Quedan en el matraz $355 \cdot 10^9$ células en 947 cc. de mosto.
8	$1{,}135 \cdot 10^3$	$1{,}135 \cdot 10^6 \cdot 501 = 568{,}0 \cdot 10^6$			En los 947 cc. hay $538 \cdot 10^9$ células. Total de células sacadas: $49600 \cdot 10^6$.

OBSERVACIÓN A LAS TABLAS 5 Y 6

Los valores de la última columna se han obtenido del siguiente modo: Tomemos, como ejemplo, la muestra tercera en el cuadro de células vivas. Hay en el matraz 996 cc. de mosto, en los cuales habrá 996 .50,7 $\times$ 10^6 células $= 50{,}5 \cdot 10^9$ células, puesto que por centímetro cúbico, hay $50{,}7 \cdot 10^6$ células. En la muestra anterior había $42{,}6 \cdot 10^9$ células por c. c., luego cada célula ha originado 50,5/42,3 = 1,195 células, luego las $341 \cdot 10^6$ células sacadas en la muestra anterior debieron originar $341 \cdot 10^6 \cdot 1{,}195$ $407 \cdot 10^6$.

Con la muestra tercera se sacaron $28 \cdot 50{,}7 \cdot 10^6 = 1420 \cdot 10^6$ células, que con las $407 \cdot 10^6$ de la muestra anterior, forman un total de $1827 \cdot 10^6$ células sacadas

TABLA 7

CÁLCULO DE CÉLULAS TOTALES, VIVAS Y MUERTAS, EXISTENTES TEÓRICAMENTE EN EL MATRAZ, EN EL INSTANTE DE CADA TOMA DE MUESTRAS

Muestras	Total de células	Células vivas	Células muertas (por diferencia)	Log. de células totales	Log. de células vivas	Log. de células muertas
1.ª	$65{,}25 \cdot 10^9$	$39{,}8 \cdot 10^9$	$25{,}45 \cdot 10^9$	10,814	10,600	10,406
2.ª	$75{,}25 \cdot 10^9$	$42{,}6 \cdot 10^9$	$32{,}65 \cdot 10^9$	10,876	10,629	10,514
3.ª	$91{,}53 \cdot 10^9$	$50{,}91 \cdot 10^9$	$40{,}62 \cdot 10^9$	10,962	10,707	10,608
4.ª	$122{,}69 \cdot 10^9$	$65{,}91 \cdot 10^9$	$56{,}78 \cdot 10^9$	11,088	10,819	10,574
5.ª	$180{,}51 \cdot 10^9$	$87{,}32 \cdot 10^9$	$93{,}19 \cdot 10^9$	11,256	10,941	10,969
6.ª	$267{,}80 \cdot 10^9$	$116{,}25 \cdot 10^9$	$151{,}55 \cdot 10^9$	11,428	11,056	11,180
7.ª	$388{,}40 \cdot 10^9$	$164{,}52 \cdot 10^9$	$233{,}88 \cdot 10^9$	11,588	11,216	11,349
8.ª	$587{,}60 \cdot 10^9$	$222{,}90 \cdot 10^9$	$364{,}70 \cdot 10^9$	11,769	11,360	11,561

Los valores que figuran en las columnas 2 y 3, se han obtenido del siguiente modo:

Consideremos primero las células totales, y de ellas la muestra tercera; se aprecia que el número de células existentes en el matraz es $90{,}8 \cdot 10^9$, y el total de células sacadas es $0{,}73 \cdot 10^9$, luego el total de células que teóricamente debiera existir sería su suma, o sea $91{,}53 \cdot 10^9$.

De análoga manera se calculan los números que constan en la columna de células vivas.

EXPERIENCIA 3.ª

No habiendo podido terminar la experiencia primera por falta material de tiempo, dentro del día en que efectuamos los contados de

células, decidimos realizar otra en condiciones de medio más desfavorables, con el fin de aproximarnos a una situación análoga a la que se presentaba al final de la experiencia primera.

Esta experiencia tercera es de fermentación discontínua, como la primera, y se efectuó para completar las curvas de mortalidad que no logramos en la experiencia n.º 1. Por esta razón comenzamos con mostos más diluídos, de una concentración del 2 por 100 de azúcares reductores, número formol 0,9 y pH = 3,2. procurando que las condiciones iniciales del proceso fueran análogas, como hemos indicado, a las finales de la primera experiencia, aunque, claro está, existe la diferencia notable de que mientras a la terminación de la primera experiencia existía una gran cantidad de células muertas y una gran concentración de residuos de metabolismo, en esta otra experiencia se comenzó con células rejuvenecidas y mosto que carecía de sustancias tóxicas procedentes del metabolismo celular. Por lo demás, el proceso fué idéntico al consignado en la primera experiencia.

Las diluciones y el pH, número de formol y contados de células totales (tabla 8), se indican a continuación.

Diluciones:

1.ª *muestra.*—Primera dilución; 1 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución; 1 cc. de la primera, en 500 cc. de agua. Tercera dilución; 2 cc. de la segunda, en 100 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_1 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá, $a_1 . 251 . 501 . 51 = a_1 . 6{,}41 . 10^6$ células vivas.

2.ª *muestra.*—Primera dilución: 2 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 2,5 cc. de la primera, en 500 cc. de agua. Tercera dilución: 5 cc. de la segunda, en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_2 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá, $a_2 . 251 . 201 . 101 = a_2 . 6 . 10^6$ células vivas.

3.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de mosto en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 5 cc. en 500 cc. de agua. Tercera dilución: 5 cc. de la segunda en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_3 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_3 . 501 . 101 . 101 = a_3 . 5{,}11 . 10^6$ células vivas.

4.ª, 5.ª, 6.ª *y* 7.ª *muestras.*—Análogas a la tercera. Llamaremos a_4, a_5, a_6, y a_7 las colonias nacidas por centímetro cúbico de siembra.

8.ª *muestra.*—Primera dilución: 1 cc. de mosto, en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para contados con hematímetro. Segunda dilución: 5 cc. de la primera, en 500 cc. de agua. Tercera dilución: 10 cc. de la segunda, en 500 cc. de agua, de donde se tomaron muestras para sembrar en cajas de Petri. Si a_8 son las colonias nacidas por cc. de siembra, en 1 cc. de muestra inicial habrá $a_8 . 501 . 101 . 51 = a_8 . 2{,}58 . 10^6$.

TABLA 8

pH, n.º de formol y contados de células totales mediante hematímetro.

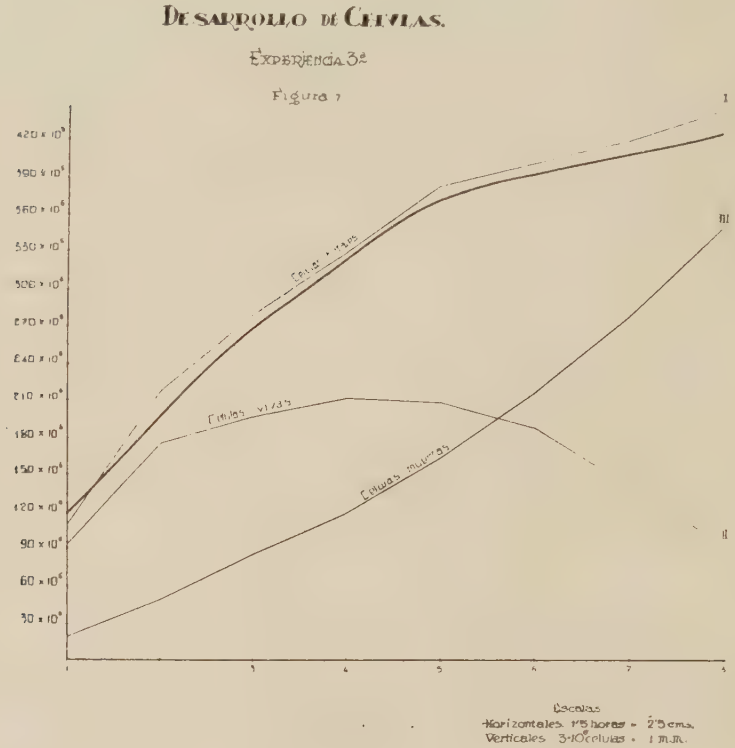
MUESTRAS	pH	N.º FORMOL	1.ª CUADRÍCULA	2.ª CUADRÍCULA
1.ª	3,2	0,9	321	321
2.ª	3,1	0,9	493	490
3.ª	3,1	0,8	315	323
4.ª	3,0	0,6	372	377
5.ª	2,9	0,45	429	420
6.ª	2,6	0,1	456	457
7.ª	2,5	0,1	475	480
8.ª	2,4	0,05	504	499

Fijándonos en la poligonal que corresponde a células totales (figura 7), vemos que, al igual que en la experiencia primera, al intentar buscar la curva de adaptación, se nos presenta como más apropiada una logística, cuya ecuación, después de hechos los cálculos oportunos es:

$$y = \frac{438{,}4}{1 + e^{0'726 - 0'4\,x}}$$

Respecto a células vivas hemos de decir que se repite igualmente la situación que seguía el proceso en la experiencia primera. Por tanto, podemos volver a razonar en la forma que allí lo hacíamos y deducir

que el hecho observado tiene su expresión en una curva normal asimétrica.



En la curva logaritímica de células totales no se observa ninguna fase logarítmica. Puede observarse que el crecimiento se presenta más rápido durante el primer período, y que fué disminuyendo paulatinamente hasta hacerse horizontal durante los intervalos 7 a 8. En cuanto a células vivas, pueden hacerse análogas consideraciones. Existe un crecimiento rápido en el intervalo 1-2 como consecuencia de que las células de siembra eran muy jóvenes y la mayoría de ellas estaban en período de formación. Alcanza un máximo en el instante de la toma de la cuarta muestra, para empezar a disminuir después y presentar una fase de mortalidad casi logarítmica entre los períodos 6-8, concordante con el escaso aumento de células totales observado en dicho intervalo. Puede verse que el número de células muertas es igual al de vivas en el intervalo 5-6, o sea algo pasada ya la fase estacionaria (fig. 8.)

No nos extenderemos en más detalles ante la analogía con la ex-

periencia primera. Seguidamente se insertan las tablas 9 y 10, relativas a contado de colonias y células totales y muertas respectivamente.

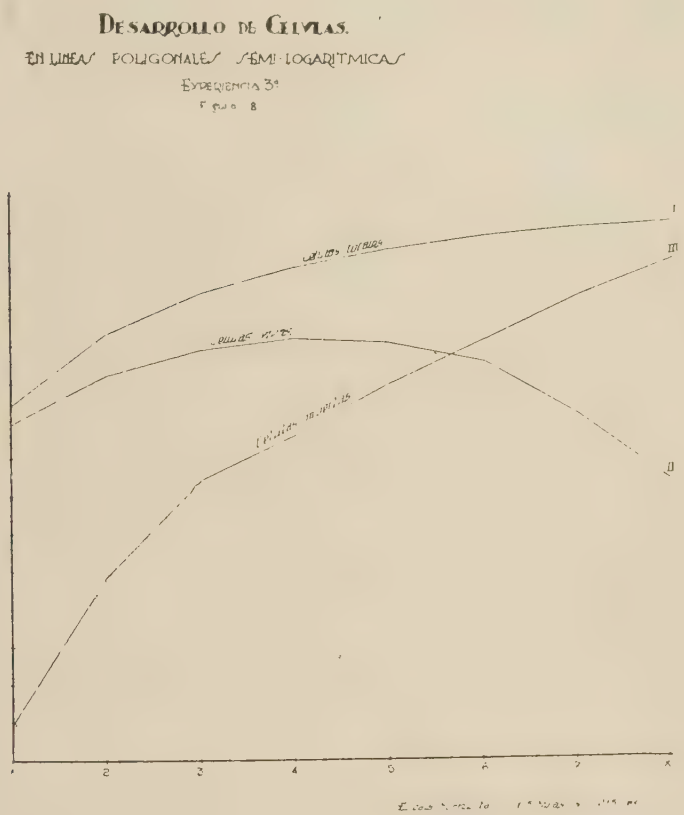


TABLA 9

RESULTADO DEL CONTADO DE COLONIAS

Muestras	CC. DE SIEMBRA 2	1	1/2	Media de colonias por cc. de siembra	NUMERO DE CELULAS POR CC. DE MUESTRA INICIAL	Logaritmos
1.ª	37	19	10	$a_1 = 19{,}16$	$a_1 \cdot 6{,}41 \cdot 10^6 = 123{,}0 \cdot 10^6$	8,090
2.ª	60	25	14	$a_2 = 27{,}6$	$a_2 \cdot 6{,}0 \cdot 10^6 = 166{,}1 \cdot 10^6$	8,221
3.ª	75	41	18	$a_3 = 38{,}16$	$a_3 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6 = 190{,}0 \cdot 10^6$	8,290
4.ª	76	51	17	$a_4 = 41{,}00$	$a_4 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6 = 209{,}9 \cdot 10^6$	8,320
5.ª	77	38	23	$a_5 = 40{,}81$	$a_5 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6 = 208{,}2 \cdot 10^6$	8,319
6.ª	80	31	18	$a_6 = 35{,}60$	$a_6 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6 = 183{,}0 \cdot 10^6$	8,261
7.ª	49	24	15	$a_7 = 26{,}26$	$a_7 \cdot 5{,}11 \cdot 10^6 = 138{,}0 \cdot 10^6$	8,126
8.ª	70	33	18	$a_8 = 34{,}60$	$a_8 \cdot 2{,}58 \cdot 10^6 = 89{,}3 \cdot 10^6$	7,950

TABLA 10

CELULAS TOTALES Y MUERTAS

Muestras	Núm. de células por cc.	NUMERO DE CELULAS TOTALES POR CC. DE MUESTRA INICIAL	Número de células muertas (por diferencia)	Logaritmo de células totales	Logaritmo de células muertas
1.ª	$0{,}568 \cdot 10^6$	$0{,}568 \cdot 251 \cdot 10^6 = 142{,}57 \cdot 10^6$	$19{,}57 \cdot 10^6$	8,154	7,292
2.ª	$0{,}852 \cdot 10^6$	$0{,}852 \cdot 251 \cdot 10^6 = 213{,}98 \cdot 10^6$	$47{,}88 \cdot 10^6$	8,330	7,680
3.ª	$0{,}550 \cdot 10^6$	$0{,}550 \cdot 501 \cdot 10^6 = 275{,}55 \cdot 10^6$	$85{,}55 \cdot 10^6$	8,240	7,932
4.ª	$0{,}650 \cdot 10^6$	$0{,}650 \cdot 501 \cdot 10^6 = 325{,}65 \cdot 10^6$	$115{,}75 \cdot 10^6$	8,512	8,063
5.ª	$0{,}735 \cdot 10^6$	$0{,}735 \cdot 501 \cdot 10^6 = 368{,}23 \cdot 10^6$	$160{,}03 \cdot 10^6$	8,556	8,204
6.ª	$0{,}790 \cdot 10^6$	$0{,}790 \cdot 501 \cdot 10^6 = 395{,}79 \cdot 10^6$	$212{,}79 \cdot 10^6$	8,597	8,327
7.ª	$0{,}827 \cdot 10^6$	$0{,}827 \cdot 501 \cdot 10^6 = 414{,}58 \cdot 10^6$	$276{,}58 \cdot 10^6$	8,617	8,440
8.ª	$0{,}870 \cdot 10^6$	$0{,}870 \cdot 501 \cdot 10^6 = 435{,}87 \cdot 10^6$	$346{,}57 \cdot 10^6$	8,639	8,539

INDICE DE GENERACION

El índice de generación puede ser determinado (Topley y Wilson, 1936) en cualquier tiempo durante la fase logarítmica de crecimiento, pero según nuestro criterio no hay ningún inconveniente en que pueda ser determinado en cualquier otra fase, siempre que su valor sea positivo, ya que carece de sentido tomar un número índice de generación negativo que supone una velocidad negativa de crecimiento y que no tiene aplicación en los cálculos de las demás fórmulas. La fórmula que dá este índice viene expresada, según Porter, por la ecuación

$$i_o^n = 1 + \frac{V_n - V_o}{T_n - T_o}$$

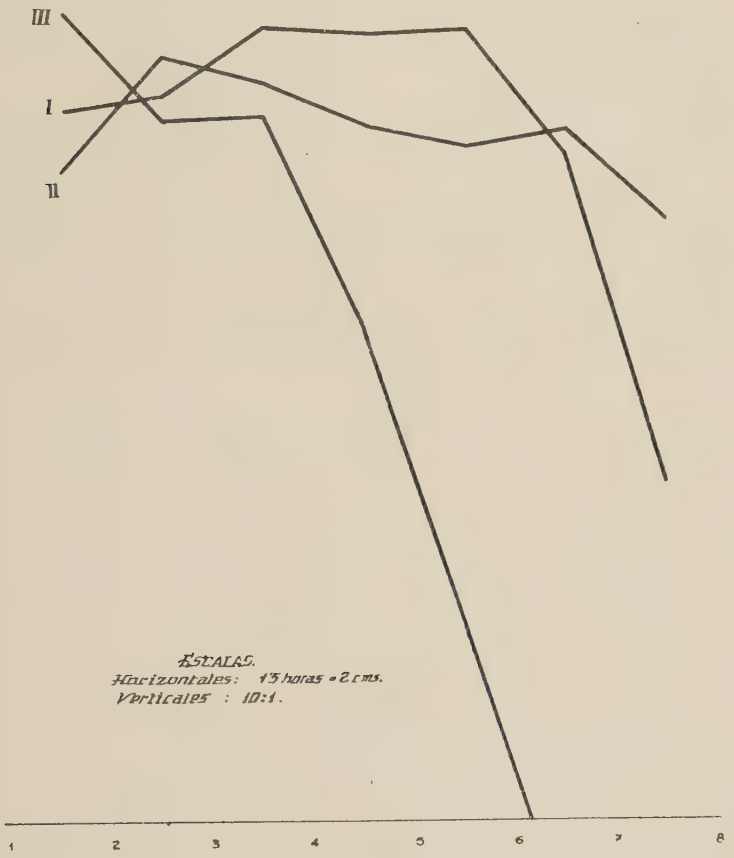
en que i es el índice de generación, Vo y To es el número de células vivas y totales, respectivamente, al comienzo de la experiencia; y Vn y Tn el número de células vivas y totales al final de la generación n. De acuerdo con esta fórmula hemos calculado los números índices correspondientes a las tres experiencias para cada intervalo consecutivo, equidistantes hora y media:

EXPERIENCIA 1.ª	EXPERIENCIA 2.ª	EXPERIENCIA 3.ª
$i_1^2 = 1{,}40$	$i_1^2 = 1{,}28$	$i_1^2 = 1{,}60$
$i_2^3 = 1{,}43$	$i_2^3 = 1{,}51$	$i_2^3 = 1{,}38$
$i_3^4 = 1{,}57$	$i_3^4 = 1{,}467$	$i_3^4 = 1{,}39$
$i_4^5 = 1{,}56$	$i_4^5 = 1{,}38$	$i_4^5 = 0{,}97$
$i_5^6 = 1{,}57$	$i_5^6 = 1{,}33$	$i_5^6 = 0{,}08$
$i_6^7 = 1{,}32$	$i_6^7 = 1{,}38$	
$i_7^8 = 0{,}66$	$i_7^8 = 1{,}29$	

En la experiencia número 3, por las razones anteriormente expuestas, sólo hemos calculado los índices correspondientes a los intervalos del al 6, ya que en los siguientes, dicho índice toma un valor negativo y se transforma en índice de mortalidad.

ÍNDICES DE GENERACIÓN.

Figura nº 9



Una vez dibujadas las curvas (fig. 9) y viendo su marcha se deduce que en la experiencia 1 el número índice crece en los intervalos 1-3, manteniéndose estacionario de 3-5 y decreciendo en los intervalos siguientes, o sea, que hay una primera fase del proceso en la cual la velocidad de crecimiento de células vivas es superior a la de células tota-

les, otra, en la cual la velocidad de células totales es igual a la de células vivas, y, finalmente, una tercera en la que la velocidad de células vivas va decreciendo continuamente en relación con la velocidad de crecimiento de células totales.

Al comparar las curvas de crecimiento de células totales y vivas se comprueba que las velocidades de crecimiento de ambas coinciden aproximadamente en la primera parte del proceso.

En la experiencia número 2, se presenta una pequeña anomalía en el intervalo 3-7, toda vez que lógicamente debiera ser una recta; ello es debido, a nuestro parecer, a que al sacar la muestra 5 se nos olvidó abrir la llave de paso de aire de la trompa de vacio y, por consiguiente, las células estuvieron en anaerobiosis relativa durante un período aproximadamente de quince minutos, por cuyo motivo las células vivas probablemente no se dividieron con la suficiente rapidez, disminuyendo por tanto, su velocidad de crecimiento, mientras que la de células totales permaneció constante; por ello, el coeficiente de ambas velocidades nos daba un valor menor del que debiera ser.

En la experiencia número 3 puede decirse que, prácticamente, la velocidad de crecimiento de células vivas fué siempre menor que la de células totales, aunque se observa que la curva representativa tiene un tramo horizontal comprendido en el intervalo 2-3; ello es lógico, pues dadas las circunstancias desfavorables en que estas células se desarrollaron, se comprende fácilmente que la velocidad de crecimiento de células vivas, tuvo que ser en todo momento muy inferior a la de células totales. Obsérvese igualmente, que la curva correspondiente tnrmina algo después del punto en que se hace cero para pasar a contieuación a valores negativos, debido a que la velocidad de crecimiento de células vivas, toma un valor negativo.

Para pequeños intervalos podemos expresarlo en la forma

$$i = 1 + \frac{\frac{V_n - V_o}{\Delta t}}{\frac{T_n - T_o}{\Delta t}} = 1 + \frac{\frac{\Delta V}{\Delta t}}{\frac{\Delta T}{\Delta t}}$$

Pasando al límite da, $i = 1 + \frac{V'(t)}{T'(t)}$ siendo t el parámetro tiempo.

La fracción equivale a un cociente de velocidades instantáneas para cada valor de t, o sea, que si en las curvas representativas del desarrollo de células vivas y totales levantamos ordenadas para un mismo valor de t y hallamos los coeficientes angulares de las tangentes a cada una de las curvas en los puntos en que son cortadas por la orde-

nada, su cociente aumentado en una unidad nos da el valor del número índice de generación para el instante considerado.

NUMERO DE GENERACIONES

Según la fórmula que indica Wilson, y que tomamos de Porter, el número de generaciones ocurridas en un tiempo dado, viene representado por la ecuación

$$n = \frac{\log b - \log B}{\log i}$$

en que B es el número de células al comienzo del intervalo de tiempo t; b, el número de células al final del intervalo; i índice de generación para el intervalo considerado.

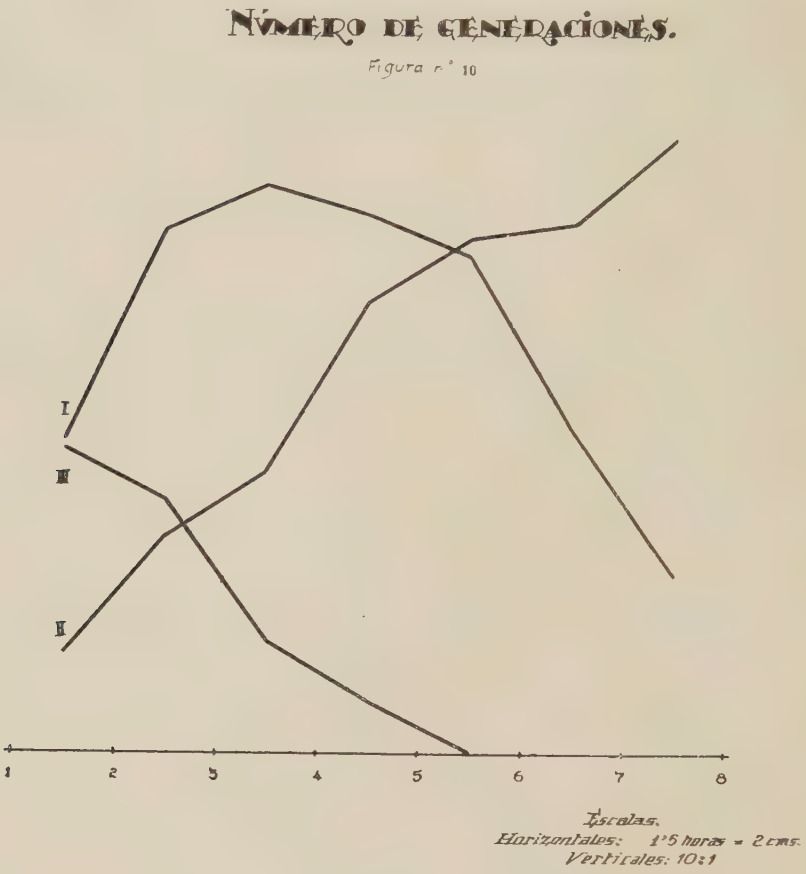
Aplicando esta ecuación para cada una de las experiencias, se tienen los siguientes valores:

Experiencia 1.ª	Experiencia 2.ª	Experiencia 3.ª
$n_1^2 = 0{,}61$	$n_1^2 = 0{,}19$	$n_1^2 = 0{,}60$
$n_2^3 = 1{,}03$	$n_2^3 = 0{,}43$	$n_2^3 = 0{,}50$
$n_3^4 = 1{,}12$	$n_3^4 = 0{,}66$	$n_3^4 = 0{,}22$
$n_4^5 = 1{,}06$	$n_4^5 = 0{,}89$	$n_4^5 = 0{,}10$
$n_5^6 = 0{,}98$	$n_5^6 = 1{,}01$	$n_5^6 = 0{,}027$
$n_6^7 = 0{,}64$	$n_6^7 = 1{,}04$	
$n_7^8 = 0{,}35$	$n_7^8 = 1{,}21$	

Con cuyos valores dibujamos las curvas de la figura 10, que nos permiten hacer las siguientes consideraciones.

En la experiencia 1 vemos que el número de generaciones crece rápidamente en el intervalo 1-2, siendo pequeño al principio del intervalo, pues corresponde a la fase incial de ajuste. Sigue aumentando el número de generaciones del 2-3 aunque menos rápidamente. En 3, alcanza un máximo para empezar a decrecer lentamente en el intervalo 3-5. En comparación con las curvas de crecimiento de vivas y totales, se observa que el intervalo comprendido entre 2 y 5 corresponde a la rama de crecimiento logarítmico, y que aunque en el intervalo 2-5 el número de generaciones decrece, la curva sigue siendo logarítmica, debido a que es mucho mayor el número de células vivas existentes en este período. Del intervalo 5 hasta el final, el número de

generaciones decrece rápidamente, y el número total de células vivas no llega a compensar esta disminución de proliferación, y por ello, en la curva de células vivas corresponde a la fase estacionaria.



En la experiencia número 2, la curva del número de generaciones no sigue una marcha continua, sino que tiene varias inflexiones. Suponemos que puede ser debido en parte a las nuevas adiciones de mosto que variarían las condiciones del medio, ya que las adiciones no fueron iguales, como se consigna en tablas anteriores. Por otra parte, quizás tuviera alguna influencia la circunstancia de haber dejado cerrada la llave de paso de la trompa de vacío.

En la experiencia número 3 se observa que el proceso sigue una marcha uniforme decreciente como era de esperar, dadas las malas condiciones del mosto.

TIEMPOS DE GENERACION

Si llamamos g al tiempo de generación, n al número de generaciones durante un tiempo t, se ve fácilmente que $g \cdot n = t$, de donde $g = t/n$

Aplicando esta igualdad a las tres experiencias, se obtienen los siguientes valores:

EXPERIENCIA 1.ª	EXPERIENCIA 2.ª	EXPERIENCIA 3.ª
$g_1^2 = 2{,}45$	$g_1^2 = 7{,}9$	$g_1^2 = 1{,}5$
$g_2^3 = 1{,}45$	$g_2^3 = 3{,}5$	$g_2^3 = 3{,}0$
$g_3^4 = 1{,}33$	$g_3^4 = 2{,}28$	$g_1^4 = 6{,}81$
$g_4^5 = 1{,}41$	$g_4^5 = 1{,}69$	$g_4^5 = 15{,}0$
$g_5^6 = 1{,}53$	$g_5^6 = 1{,}48$	$g_5^6 = 37{,}5$
$g_6^7 = 2{,}34$	$g_6^7 = 1{,}44$	
$g_7^8 = 4{,}28$	$g_7^8 = 1{,}24$	

De la observación de las curvas correspondientes (fig. 11) se deduce que en la experiencia número 1, el tiempo que tarda en obtenerse una nueva generación decrece en el intervalo 1-2, cosa razonable, ya que al comienzo de la experiencia, el tiempo de generación fué lento, como consecuencia de la fase de ajuste, y fué creciendo posteriormente al habituarse las células al nuevo ambiente. Sigue después una rama casi horizontal que se corresponde con la logarítmica de células vivas en la que los tiempos de generacións on aproximadamente iguales aunque lentamente crecientes y, finalmente, del 5-8, el tiempo de generación crece rápidamente, correspondiendo a la fase estacionaria y comienzo de la logarítmica de muerte.

Análogas consideraciones pueden hacerse en las experiencias 2 y 3, haciendo constar en esta última, que la influencia del medio adverso se hizo bien patente hasta el extremo de que el tiempo de generación en el intervalo 5-6 llegó a valer 37,5 horas y próximo al punto 6 debiera adquirir un valor casi infinito, toda vez que para ese punto, n tiene un valor muy próximo a cero. Ello nos indica que en este instante, prácticamente ya no se reproduce ninguna célula.

Como hemos dicho que $g \cdot n = t$, y como t es constante e igual a 1,5 horas, resulta que los valores homólogos de g y n son(las coordenadas de una hipérbola equilátera referida a sus asíntotas.

COEFICIENTE DE VELOCIDAD

Transcribimos a continuación, de Porter, página 123:

«Es frecuentemente conveniente determinar la proporción de crecimiento constante de Slator (Growth rate constant) o más usualmente llamado coeficiente de velocidad, esto es, simplemente la proporción de crecimiento por célula durante el período de crecimiento, o propor-

ción de decrecimiento durante la fase de muerte. En otras palabras, el número de células nuevas producidas por una célula dada, en un período de tiempo, es el incremento para esta célula particular. Cuanto más corto sea el tiempo de generación, más rápida será la división celular bacteriana o mayor será el valor numérico del coeficiente de velocidad o proporción de aumento».

El coeficiente de velocidad es usualmente designado por la constante k, y se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$Lb = kt + LB, \quad k = \frac{1}{t} \cdot (Lb - LB) = 1{,}53\,(\log b - \log B)$$

en que L es logaritmo neperiano, B es el número de células al comienzo del tiempo dado, b el número de células al final del tiempo dado y t, intervalo de tiempo considerado.

Aplicando esta fórmula se obtiene:

Experiencia 1.ª	Experiencia 2.ª	Experiencia 3.ª
$k_1^2 = 0{,}136$	$k_1^2 = 0{,}046$	$k_1^2 = 0{,}200$
$k_2^3 = 0{,}245$	$k_2^3 = 0{,}118$	$k_2^3 = 0{,}1056$
$k_3^4 = 0{,}335$	$k_3^4 = 0{,}166$	$k_3^4 = 0{,}0459$
$k_4^5 = 0{,}318$	$k_4^5 = 0{,}191$	$k_4^5 = -0{,}00153$
$k_5^6 = 0{,}294$	$k_5^6 = 0{,}191$	$k_5^6 = -0{,}0887$
$k_6^7 = 0{,}118$	$k_6^7 = 0{,}229$	
$k_7^8 = 0{,}099$	$k_7^8 = 0{,}204$	

De la observación de las curvas (fig. 12) de la experiencia número 1, se deduce que el coeficiente de velocidad tiene un crecimiento rápido en el intervalo 1-3, alcanzando el máximo, en 3. De 3-5 hay un decrecimiento lento coincidente con la zona media de la fase logarítmica de crecimiento de las células vivas. Cabe aquí el mismo comentario que se hizo anteriormente, y puede observarse cierta correspondencia entre esta curva y la homóloga, representativa de los números de generación, cosa que se comprueba matemáticamente, puesto que

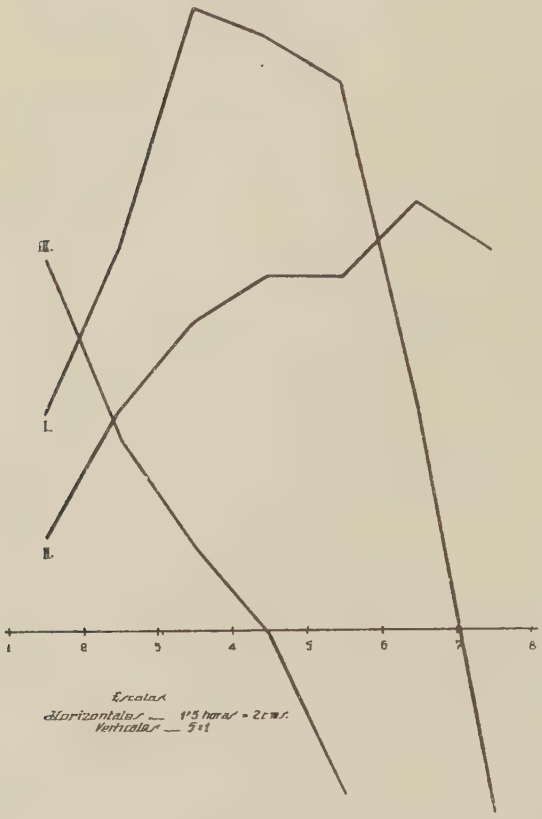
$$n = \frac{\log b - \log B}{\log i}$$

sustituyendo $\log b - \log B$ en k resulta $k = \frac{2{,}3}{t} \cdot n \cdot \log i$. Pero i es

escasamente variable, entre 1,4 y 0,6 según se observa en las tablas anteriores, y menos variable aún será su logaritmo.

COEFICIENTES DE VELOCIDAD.

Figura nº 12



El mismo comentario puede hacerse de las curvas correspondientes a las experiencias 2 y 3.

La fórmula que nos dá k, puede expresarse en la forma

$$k = \frac{2{,}3}{t} (\log b - \log B) = 2{,}3 \frac{\Delta \log b}{\Delta t}$$

Prescindiendo del factor constante 2,3, el cociente es el coeficiente angular de la recta que une los dos extremos del intervalo considerado en la curva de células vivas dibujada en coordenadas logarítmicas.

Si pasamos a incrementos infinitamente pequeños, resulta que la fracción es

$$k = 2{,}3 \frac{d(\log b)}{bt}$$

que representa el coeficiente angular de la tangente a dicha curva; es decir, la curva representativa de k es la *curva derivada de la de las células vivas* en coordenadas logarítmicas, multiplicada por un factor constante, o sea, una curva afín a ella.

RESUMEN

Se estudia la curva de crecimiento y posterior mortalidad de la levadura *Torulopsis utilis*, en cultivos de aireación forzada (fabricación de levaduras-alimento), sobre jugos de tubérculos de *Helianthus tuberosum* (pataca); se comparan los valores de los números de generaciones, tiempos de generación, coeficientes de velocidad e índices de generación en fermentaciones continuas y no continuas, contados totales y de células viables. Los fenómenos observados no tienen lugar de un modo irregular o arbitrario, viniendo precisados con gran exactitud por las ecuaciones generales dadas en función de ciertos parámetros definidos en cada experiencia.

También se llega a la conclusión de que la pataca puede ser un buen medio de cultivo para la producción de *Torulópsis útilis* destinada a levadura-alimento.

SUMMARY

The growing curve and posterior mortality of *Torulopsis utilis* yeast was studied in cultures of forced aireation (manufacture of food-yeasts) on juices of *Helianthus tuberosum* (Jerusalem artichoke) tubers; we compared the values of generation numbers, generation times, speed coefficients and generation indexes of continuous and non-continuous fermentations, total counting and of viable cells. The phenomena observed are not arbitrary or irregular, but are of great exactness on account of the general equations given by certain parameters defined in each experiment.

We also arrived at the conclusion that the Jerusalem artichoke may be a good medium of culture for the production of *Torulopsis utilis* with regard to foodyeast.

BIBLIOGRAFIA

(1) AZNAR ORTIZ, P. 1945. Tésis doctoral presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central. Inédita.
(2) BRAUN, W. Y PFUNDT, R. 1936. *Biochem. Zeitschr*, 287: 115.
(3) DIETRICH, K., LAHRENGEL, W. Y GRASSMANN, H. 1938. *Zeitschr f. Spiritusind*, 7.
(4) EMERY, W. B., MAC LEOD, M. Y ROBINSON, F. A. 1946. *Biochem. Jour.* 40: 226-432.
(5) FINK, H. 1936. *Woch F. Brau.* 53: 385.
(6) ——— 1938. *Zeitschr f. Spiritusind*: 7 y *Brennereizeitung*, 55: 15.
(7) ——— y JUST, F. 1937. *Woch f. Brau*, 54: 349.
(8) ——— Y JUST, F. 1938. *Biochem. Zeitschr*, 296: 306.
(9) ——— Y JUST, F. 1938. *Biochem. Zeitschr*, 299: 28.
(10) ——— Y JUST, F. 1938. *Biochem. Zeitschr*, 300: 59-175.
(11) ——— Y JUST, F. 1938. *Biochem. Zeitschr.* 301: 9-137.
(12) ——— Y JUS, F. 1938. *Biochem. Zeitschr.* 303: 1-404.
(13) ———, LECHNER, R. Y HEINICKE. 1935. *Biochem. Zeitschr*, 283: 71.
(14) JOSLYN, M. A. 1941. *Wallerstein. Lab. Comm.* 4: 49.
(15) KRAUT, H. Y SCHLOTTMANN, F. 1937. *Biochem. Zeitschr.* 291: 406.
(16) LECHNER E ILLIG, R. 1938. *Biochem. Zeitschr.* 299: 174; 300: 28.
(17) LINDEGREM, C. C. 1946. *Arch, of Biochemistry.* 6: 353-359.
(18) ——— Y LINDEGREM G. 1945. *Science* (U. S. A.). 102: 33-34.
(19) MARCILLA, J. 1943. Posibilidades españolas para la síntesis biológica de las proteínas.—Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
(20) ——— 1944. Utilización de algunos microorganismos como materias primas para la alimentación humana.—Ciclo de conferencias organizadas por la Comisaría General de Abastecimientos y Transportes y por la Facultad de Medicina de la Universidad Central: 145-166.
(21) ——— Y FEDUCHY, E. 1945. *Bol. del Inst. N. de Inv. Agr.* 12: 153-227.
(22) ———, FEDUCHY, E. Y REUS, A. 1947. La fabricación de levaduras-pienso a partir de los rizomas tuberosos de gamones *(Asphodelus)* espontáneos en España. *Bol. del Inst. N. de Inv. Agr.* 82.
(23) PFEIFFER, G. 1936. *Biochem. Zeitschr.* 285: 195.
(24) RICHTER, K. Y BRUGGEMANN. 1937. *Tierernährung.* 9: 95.
(25) SILBEREISEN, K. 1936. *Woch. f. Brau.* 53: 340.
(26) THAYSEN, A. C. 1943. *Nature.* 151: 406-408.
(27) ——— Y MORRIS, M. 1943. *Nature*: 527-528.

INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA GENERAL Y APLICADA
SECCION DE BACTERIOLOGIA

LA VITAMINA B_{12} EN BACTERIOLOGIA

Juan Santa María Ledochowski

AISLAMIENTO DE LA VITAMINA B_{12}

Desde que Minot y Murphy postulan, en 1926, que en el hígado existe un factor activo contra la anemia perniciosa, numerosos investigadores se dedican a su estudio para lograr su aislamiento y como objetivo previo su concentración. La principal dificultad para estos trabajos estribaba en la falta de un adecuado medio de control de las purificaciones, por ser el análisis clínico completamente insuficiente.

Al mismo tiempo se conocía también que en el hígado estaban presentes factores esenciales para el crecimiento de ciertas bacterias, como por ejemplo *L. helveticus* y *Str. lactis R* (1), y se realizaron ciertos intentos para relacionar estos factores con la activivad del hígado en la anemia perniciosa, como por ejemplo: Mahdihassan y Bakshi (32), que, en 1947, aislan del insecto *Cicadella viridis* una bacteria que exige un factor presente en el hígado, pero fueron los trabajos de la investigadora americana Mary Shorb los que habían de tener una influencia trascendental. Inició sus estudios para encontrar un microorganismo que exigiese como metabolito el «factor nutritivo X» que Cary y Hartman habían encontrado en extractos de hígado, caseína y otros alimentos como esencial para las ratas. Shorb vió (50) que el *L. lactis* Dorner (ATCC 8.000), no se desarrollaba en un medio basal de aminoácidos que contenía todas las vitaminas sintéticas del grupo B; para alcanzar máxima turbidez y producción de ácido, exigía la presencia conjunta de dos factores, uno de ellos presente en conservas de jugo de tomate clarificadas, al que designó como factor TJ y el otro, en extractos de hígado activos para el crecimiento de la rata, que llamó LLD, desarrollando métodos microbiológicos de ensayo para estos factores; dedujo también de sus experiencias la posiblidad de que el *L. lactis* sintetizase un tercer factor.

El factor LLD parecía ser distinto de los factores de crecimiento bacterianos sin identificar que se conocían en aquél momento y se en-

contraba en altas concentraciones en extractos refinados de hígado y en pequeña concentración en la fracción L de Wilson, levadura de cerveza, leche desnatada, pepsina, erepsina, jugo de tomate sin clarificar, etcétera, poseyendo también estas substancias una cierta actividad TJ. Por el contrario la caseína cruda, el extracto alcohólico de caseína, el hidrolizado ácido de caseína sin vitaminas, etcétera, eran inactivas para LLD, pero activas para TJ.

Prosiguiendo estos estudios Shorb (51) ensaya extractos de hígado crudos y refinados, de los empleados en el tratamiento de la anemia perniciosa por inyección intramuscular y demuestra que el factor LLD está aparentemente concentrado en estos extractos en relación casi lineal con su potencia clínica.

Este descubrimiento sirvió de elemento de ayuda decisivo para el grupo de investigadores de los Laboratorios Merck, qbe desde el año 1942 estaban dedicados a la purificación del principio antianemia perniciosa en los concentrados comerciales de hígado y les condujo (40), en 1948, ayudados por los ensayos microbiológicos de Shorb, al aislamiento de un compuesto cristalino, altamente activo para el crecimiento del *L. lactis* y que fué designado como vitamina B_{12}.

La actividad de la nueva vitamina es extremadamente alta en el tratamiento de la anemia perniciosa. Por ejemplo: usando ácido pteroylglutámico (61) se obtiene respuesta hematopoiética positiva con dosis de 20.000-50.000 μg durante los diez primeros días de tratamiento. Con vitamina B_{12} se obtuvo en un paciente fuerte respuesta positiva con una sola inyección intramuscular en dosis de 150 μg.

VITAMINA B_{12} DE ORIGEN BACTERIANO

Una vez descubierta la nueva vitamina, se han investigado numerosos materiales como posibles fuentes de la misma y, entre ellos, caldos de cultivo de diversas bacterias.

Han dado reacción positiva el *Mycobacterium smegmatis*, *L. arabinosus*, *L. casei*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *B. subtilis* y diversos *Streptomyces* como el *S. roseochromogenus*, *S. griseus*, *S. antibioticus* y *S. aureofaciens*. Del *S. griseus*, Rickes (41) ha aislado un compuesto cristalino, cuyos datos comparativos con la vitamina B_{12} cristalizada (punto de fusión, índice de refracción, espectro de emisión, solubilidad en acetona al 80 por 100 y actividad para el *L. lactis)* demuestran que ambos productos son idénticos.

Stokstad (58) ha encontrado que el micelio desecado de *S. aureofaciens* tiene una actividad de 0,4 a 1,0 γ de vitamina B_{12} por gramo.

Lester Smith (27) obtiene de cuatro toneladas de hígado fresco un gramo de sus pigmentos rojos.

La vitamina B_{12} como factor de crecimiento bacteriano

Para poder comparar la actividad de los distintos preparados de hígado, Shorb estableció una preparación de extracto de hígado como *standard* arbitrario y le asignó una potencia de 1.000 unidades por miligramo. Sobre esta base se encontró (52), que la vitamina B_{12} tenía una potencia de 11.000.000 de unidades/mgr., cuando el análisis se hacía en períodos de veintitrés horas y de 17 millones con períodos de cuarenta y dos horas. Esto demostró que la vitamina B_{12} era total o parcialmente responsable de la actividad LLD que posee el hígado y también que los resultados son variables al alterar las condiciones del ensayo, calculándose la posibilidad de que las condiciones de conservación del cultivo podían afectar la constancia de los valores obtenidos. Efectivamente, Shorb (53) ha podido comprobar que aunque el *L. lactis* Dorner 8.000, es estable en sus exigencias en vitamina B_{12} y en factor TJ, cuando se cultiva en un medio a base de extracto de levadura, jugo de tomate y leche desnatada, el cultivo sufre disociación cuando se mantiene en el agar usual de extracto de levadura y glucosa, aunque se le añada jugo de tomate; el cambio en la morfología lleva aparejado alteración en sus características bioquímicas. De las variantes producidas en este último agar stock, unas pueden crecer en el medio basal de aminoácidos añadiendo sólo el suplemento de jugo de tomate y se encontró otra que puede crecer sin ningún suplemento si se dobla la concentración de aminoácidos.

Sauberlich y Baumann (45) pueden comprobar que el *Leuconostoc citrovorum* 8.081, no se desarrolla en un medio sintético adecuado para el *Leuconostoc mesenteroides* P-60, pero que el crecimiento es rápido en presencia de ciertos concentrados de hígado, peptona, extracto de levadura y de un extracto concentrado de salvado de arroz. La adición de concentrados de hígado con 20 unidades de principio antianemia perniciosa por ml., determina un rápido desarrollo en diez horas, pero observan una amplia diferencia entre la potencia clínica de estos preparados y su actividad para el *Leuc. citrovorum*.

A su vez Hoffmann (18) ensaya el efecto de la vitamina B_{12} cristalizada con el *L. leichmannii* 313 y comprueba que da una respuesta positiva muy sensible, que no es superada por extractos concentrados de hígado.

Los factores del *L. leichmannii* y del *Leuc. citrovorum* son diferentes

según demuestran Lyman y Prescott (31), que logran su separación por electrólisis de extractos de hígado en ácido acético 0,02 M. El factor del *L. leichmannii* emigra hacia el electrodo negativo y el del citrovorum hacia el positivo, perdiéndose parte de esta última actividad durante la electrólisis seguramente por oxidación en el electrodo positivo.

VITAMINA B_{12} Y DESOXIRIBOSIDOS

Shive y col. (48) fueron los primeros en demostrar la relación existente entre la timidina y la vitamina B_{12}, con el *L. lactis* Dorner. Empleando jugo de tomate clarificado o hidrolizado enzimático de caseína como fuentes del factor TJ, vieron que la timidina sustituía adecuadamente a los extractos de hígado como fuente del factor LLD; la timina era completamente inactiva, emitiendo la hipótesis que la vitamina B_{12} actúa en la biosíntesis de la timidina.

A la misma conclusión llega Wright (64), también con el *L. lactis*, deducida de las cantidades comparativamente grandes de timidina que reemplazan a la vitamina B_{12}, interpretando que funciona como coenzima en la conversión de timina en timidina.

Con el *Leuc. citrovorum* Sauberlich (45) ve que la timidina estimula el desarrollo inicial en concentraciones de 0,6 γ por tubo, pero que aumentando la concentración no se logra mayor efecto y que la máxima turbidez alcanzada en diez y seis horas con el ribósido es menor de un cuarto de la obtenida en el mismo tiempo con concentrados de hígado.

Con *L. leichmannii* Hoffmann (18) encuentra que la timidina permite un desarrollo comparable a la vitamina B_{12}.

A su vez Kitay (21) comprueba que para once microorganismos los desoxiribósidos de hipoxantina, adenina y citosina son equivalentes a la timidina, siendo también activo para muchos de ellos el ácido desoxiribonucléico; en cambio el *L. delbruckii* 730 tiene una exigencia específica para la timidina que no puede ser reemplazada por los otros desoxiribósidos. Del mismo modo Kocher y Schindler (22) logran sustituir en el *L. lactis* 1.175 la vitamina B_{12} por los desoxiribósidos de timina, guanina, citosina e hipoxantina.

Por otra parte Hoff-Jorgensen (17) con el *L. acidophilus* R 26 no puede sustituir la timidina con la vitamina B_{12} o con concentrados de hígado; el *L. lactis* 1 y el *L. juhuri* 13 se desarrollan con timidina o vitamina B_{12} pero en el primero pueden ser sustituídas ambas por un hidrolizado enzimático de caseína y en el segundo no. El desoxiribósido de guanina tiene el mismo efecto que la timidina.

Con el *L. bifidus* Tomarelli (59) logra su desarrollo en dieciséis horas de incubación anaerobia a 37°, en el medio empleado por Roberts y Snell (43) para la determinación microbiológica de la riboflavina y ácidof ólico con el *L. casei*, siempre que el suplemento de caseína sea suministrado al medio como hidrolizado enzimático y no ácido: la actividad parece ser que se introduce con la enzima, ya que un hidrolizado ácido de caseína suplementado con pancreatina tiene alta actividad. El ácido desoxiribonucleico actúa de modo similar a la pancreatina y también son activos los desoxiribósidos de timina y guanina aunque en menor grado y no son sustituíbles por la vitamina B_{12}

Recientemente Wright (65) ha revisado la supesta relación entre la timidina y la vitamina B_{12}; ha utilizado tres bacterias lácticas que responden todas a la timidina, pero que tienen diferentes exigencias en otros factores: *Str. faecalis* R, *Leuc. citrovorum* 8.081 y *L. leichmannii* 313. Para la primera emplea un medio basal sin ácido fólico y que contiene adenina, xantina, guanina y uracilo y para los otros dos, medio basal con ácido fólico y adenina, guanina y uracilo en las mismas concentraciones que en el anterior.

Como suplementos empleaba: vitamina B_{12} cristalizada de Merck, concentrado de hígado comercial con 15 unidades de principio antianemia perniciosa, de Lederle, timina, timidina y ácido fólico, de Lederle. Los resultados obtenidos son: 1) El *Str. faecalis* R no responde, en cuarenta horas, a la vitami na B_{12}, mientras que en diez y seis horas la timidina y la timina reemplazan al ácido fólico de acuerdo con los resultados de Stokes (56). 2) En el *Leuc. citrovorum* los factores presentes en los concentrados de hígado y la timidina determinan el mismo desarrollo, pero confirmando los resultados de Sauberlich (45) la respuesta a la timidina se produce con 21-40 horas de retraso. La vitamina B_{12} determina resultados similares al hígado. 3) Con el *L. leichmannii* se obtiene una respuesta rápida a la vitamina B_{12}, siendo al parecer el efecto del hígado debido a dicha vitamina. La timidina determina crecimiento comparable al producido por la vitamina B_{12} en presencia del ácido fólico. Estos resultados están en concordancia con los de Hoffmann (18), Shive (49) y Skeggs (54).

De estos datos deduce Wright, que aunque la timidina puede sustituir a la vitamina B_{12} con el *L. leichmannii*, los resultados obtenidos con *Str. faecalis* R y *Leuc. citrovorum* no indican una relación específica entre la timidina y la vitamina B_{12}.

NATURALEZA MULTIPLE DE LOS FACTORES PRESENTES EN EL HIGADO

Al mismo tiempo que en Estados Unidos los investigadores de Merck llegaban a la obtención de la vitamina B_{12} en estado cristalino, en Iglaterra, Lester Smith (27) de los laboratorios Glaxo, obtenía del hígado de buey dos pigmentos rojos altamente activos en el tratamiento de la anemia perniciosa, llegando a la conclusión de que ambos pigmentos eran formas diferentes del clásico factor del hígado de Minot y Murphy y no sustitutivos parciales del mismo.

Posteriormente Cuthbertson y Smith (8) separan en el hígado cuatro factores empleando cromatografía sobre papel, combinada con análisis microbiológico: uno de ellos lo obtienen en forma cristalina y se comprueba posteriormente que es idéntico con la vitamina B_{12}, otro, le designan como *slow-moving* factor, otro es timidina (Shive (48) ya había demostrado su presencia en el hígado) y el cuarto, comprueban que es microbiológicamente activo. La técnica seguida es la siguiente: extractos crudos de hígado se cromatografían sobre papel y el cromatograma se aplica a la superficie de un agar nutritivo sembrado con *L. lactis* manteniéndolo durante diez minutos, después de los cuales se retira y se incuba la placa durante la noche. Se obtiene así una zona de crecimiento del *L. lactis* en forma de elipse cerca del origen, otra igual muy próxima y, más lejos, otras dos zonas más débiles. Las dos primeras zonas se deben a los factores rojos, la tercera a una substancia sin caracterizar y la cuarta, a la timidina. Examinando por esta técnica diversos preparados antianemia perniciosa de origen bacteriano, purificados en forma similar a los extractos de hígado, se comprueba la presencia de los dos factores rojos y de la timidina.

Independientemente, Winsten y Eigen (62) con una técnica similar, pero con el *L. leichmannii* 313, demuestran la presencia en preparados con actividad antianémica de seis factores distintos, todos ellos capaces de soportar el crecimiento del *L. leichmanni* en el medio deficiente en vitamina B_{12}. Cada uno de los factores ocupa una posición característica en el cromatograma y los valores R_F pueden variar algo de un día a otro, pero cada día son independientes de la preparación de que se parte. Los valores R_F de los dos primeros factores están sujetos a gran error, y las zonas de crecimiento que determinan no están completamente separadas, suponiendo que corresponden a los dos factores rojos de Smith (27); esta doble zona la produce un concentrado de vitamina B_{12}, de Merck, y un factor cristalino, de Lederle. Con timidina Lederle se también se obtienen dos zonas de crecimiento situadas al otro extremo del cromatograma y que tienen también distinto R_F,

sin poder precisar qué representan. Una serie de preparados de hígado comerciales para empleo, por vía parental, en el tratamiento de la anemia perniciosa, han dado siempre las dos substancias que forman la característica primera zona doble de crecimiento y todas ellas contienen además alguno de los cuatro factores en concentraciones que varían ampliamente, como se deduce cualitativamente por los tamaños de las zonas de desarrollo.

Por último, Lester Smith y Cuthbertson (29), han logrado demostrar por cromatografía la presencia en preparados de hígado y de *Streptomyces griseus* de los desoxiribósidos de timina, adenina, citosina y de guanina o hipoxantina, teniendo estos cinso desoxiribósidos naturales actividad microbiológica como hemos indicado anteriormente (21. 22). Estudiando los valores R_F en distintos solventes (metil isobutil cetona, metil etil cetona, alcoholes butílicos normal y secundario, etcétera), calculan, como probable, la siguiente identidad para 5 de los 6 factores de Winsten: 1 Factor *slow-moving*; 2, vitamina B_{12}; 4, desoxiribósido de guanina; 5, desoxiribósido de adenina y 6, desoxiribósido de timina.

VITAMINA B_{12} Y «FACTOR DE LA PROTEINA ANIMAL»

a) *Resultados obtenidos en experimentos de nutrición animal.*

Los investigadores americanos han empleado el término «factor de la proteína animal», para designar el factor exigido para su desarrollo por pollos alimentados con dietas consistentes principalmente de maiz y soja. Este factor se encuentra presente en forma soluble en pescados (37), en estiércol de vaca (44), preparados comerciales de hígado utilizados en el tratamiento de la anemia perniciosa (33) y en otros productos de origen animal (leche, suero etc.),

Zucker (62), experimen tando con ratas demuestra la naturaleza esencial de un factor presente en la proteína animal y soluble en agua, al que designa como *zooferina* y que según sus conclusiones parece idéntico con el «factor X», de Cary y Hartman; parecidas necesidades tiene el cerdo cuando se le somete a dietas en que la fuente de nitrógeno es vegetal. Stokstad y col. (58) han aislado potentes factores de la proteína animal de cultivos bacterianos, siendo de este origen el producido por Lederle y empleado hoy día por la mayoría de los investigadores en experiencias comparativas y Skeggs (54) ha desarrollado un método de análisis microbiológico del «factor de la proteína animal» empleando el *L. leich-*

mannii 4.797 que da resultados tan satisfactorios como el de Boshardt (3) de desarrollo de la mosca.

Dada la presencia en el hígado de estos factores se comparó el efecto de la vitamina B_{12}; Ott (36) encuentra que la vitamina B_{12} tiene actividad como «factor de la proteína animal» en los pollos, suponiendo que es idéntica o está estrechamente relacionada con dicho factor; Lillie (30) confirma estos resultados, comprobando que la vitamina B_{12} cristalizada tiene el mismo efecto que el precipitado ácido del extracto acuoso del estiércol de vaca, de Rubin y Bird (44); Nichol (34) encuentra que puede reemplazar en los pollos al factor de las substancias solubles del pescado; Johnson (20) que determina en los cerdos una respuesta en dietas con proteína de soja como única fuente de nitrógeno similar a la producida por extractos de hígado, y Hartman (14) que es efectiva como fuente del «factor X» en la nutrición de las ratas.

Sin embargo, Nichol y col., de la Universidad de Wisconsin (35), no encuentran relación entre la actividad de los extractos de hígado para el desarrollo de los pollos y su potencia en la anemia perniciosa.

A su vez Stokstad y col. (58) comparando el efecto de diversos preparados de vitamina B_{12} (concentrado preparado por cromatografía sobre ácido silícico, Cobione de Merck y factor cristalizado de Glaxo) con el factor de la proteína animal de origen bacteriano (cultivos sumergidos de *Streptomyces aureofaciens*; unas veces emplean todo el medio y otras separan y desecan el micelio) en pollos sometidos a dietas deficientes en este factor, demuestran que el «factor de la proteína animal» de origen bacteriano es de naturaleza múltiple y está formado por la vitamina B_{12} y otro factor o factores sin identificar. A esta misma conclusión llega Cunha (6, 7) en los cerdos empleando como fuente de este factor los productos de fermentación número 195 y 199 B, de Lederle.

b) *Resultados obtenidos con bacterias.*

Scott (46) estudiando la posibilidad de que el *L. casei* exija para su desarrollo el «factor de la proteína animal», emplea como fuente del mismo un extracto alcohólico de suero desecado oxidado con $KMnO_4$ (este tratamiento es para separar el «factor de la proteína animal» de la estrepogenina de Woolley (63), pues el primero es soluble en alcohol de 95 por ciento y estable a la oxidación y la segunda no es soluble en alcohol de 95 por ciento ni estable a la oxidación), determina que dicho factor junto con la estrepogenina, es indispensable para el *L. casei* en las condiciones del ensayo. Daniel (10) continuando estos estudios emplea diversos extractos de hígado como fuentes del «factor de la proteína animal» y comprueba que el máximo desarrollo se ob-

tiene empleando conjuntamente la estrepogenina y los extractos de hígado, pero que existen grandes diferencias en la respuesta del *L. casei* a los nueve preparados de hígado ensayados, no estando relacionada con el grado de purificación de los mismos, emitiendo la hipótesis de que en el hígado puedan existir dos factores, uno de los cuales sea déntico con el factor antianemia perniciosa. Esta hipótesis ha sido confirmada posteriormente por el mismo autor (11) que ha demostrado que en los extractos de hígado hay dos factores: uno de ellos le designan como «factor del suero», por estar presente en dilos producto y el otro puede ser el principio activo en la anemia perniciosa; este último se encuentra presente en un dializado de una pasta de hígado preparada por extracción con alcohol de 95 por ciento. Las mejores fuentes del «factor del suero» son: suero desecado, extractos purificados de hígado, caseína cruda, harina de soja y levadura de cerveza, existiendo en este último producto amplia variación en la concentración del factor en las diferentes muestras; las harinas de hígado y de pescado y la pasta de hígado tienen poca concentranción. El factor de la pasta de hígado existe en concentración considerable en extractos de hígado, harinas de pescado, caseína cruda, extracto de estiércol de vaca y levaduras; la harina de soja, el suero desecado y la caseína purificada tienen poco de este factor.

Estos dos factores son también necesarios para los pollos (12, 15, 16).

Daniel ha logrado separar del dializado de la pasta de hígado (11) dos factores: activo uno para los pollos y otro, para el *L. casei*, aunque haremos notar que Peeler (38) sugiere la posibilidad de que los dos factores del hígado puedan ser sintetizados en algún grado por el *L. casei*.

PAPEL QUE DESEMPEÑA LA VITAMINA B_{12} EN EL METABOLISMO BACTERIANO

Varios autores han comprobado que en ciertos casos el ácido ascórbico puede substituir a la vitamina B_{12} (21, 48, 54). Welch (60) ha revisado estos resultados y deduce que la aparente activación microbiológica que determina el ácido ascórbico, que exiben también los ácidos glucoascórbico y tioglicólico y el glutatión, se debe a la presencia de productos de oxidación de la vitamina B_{12} en determinadas substancias que entran en la composición de los medios de cultivo.

Por su parte, Koditschek (24) ha estudiado el papel de la vitamina B_{12} con el *L. lactis* Dorner 6*a* y ha encontrado que en medio basal de amino ácidos suplementado con hidrolizado ácido de caseína y

factor TJ, no hay desarrollo en ausencia de CO_2, aun cuando se suministre vitamina B_{12}, obteniéndose el máximo desarrollo en una atmósfera 100 por ciento de CO_2. Disminuyendo la concentración de CO_2, pero en atmósfera de N_2, también se obtiene máximo desarrollo. En ausencia de vitamina B_{12} no hay desarrollo en presencia de aire, aun bajo alta tensión de CO_2; aumentando la aireación disminuye la respuesta del organismo a una dada concentración de vitamina B_{12}.

En presencia de CO_2 y bajo condiciones anaerobias, determinadas por la adición de substancias reductoras tales como ácido ascórbico, ácido isoascórbico, cisteína, glutatión, etc. que disminuyen sensiblemente el potencial de óxido-reducción no es precisa la vitamina B_{12}.

Estos resultados son corfirmados por Kocher (23) con el *L. lactis* 1.175, por Greene (13) con *L. lactis* Dorner 8.000 y por Skeggs (8) con el *L. leichmannii* 4.797.

Por el contrario los agentes oxidantes (H_2O_2, $KMnO_4$) inhiben el crecimiento, siendo superada esta inhibición por la vitamina B_{12}; una excepción la presenta el ferricianuro potásico que ejerce un ligero efecto estimulante. La actividad de la vitamina B_{12} con relación al H_2O_2 no consiste en su destrucción y, además, se demuestra que en cultivos de *L. lactis* en capas muy delgadas en presencia de vitamina B_{12} hay formación de H_2O_2 y que si en estas condiciones se destruye el H_2O_2 por adición de ácido pirúvico o catalasa aumenta la producción de ácido para una concentración dada de vitamina B_{12}. Supone Koditschek que los fenómenos observados presuponen dos procesos metabólicos: 1) Con potenciales de óxido-reducción altos, la vitamina B_{12} estimula el crecimiento de tal manera que en el medio de cultivo se producen condiciones reductoras como resultado del rápido crecimiento del *L. lactis*; 2) Cuando el cultivo tiene lugar con alta aireación se produce H_2O_2 que eleva el potencial de óxido-reducción, cesando el desarrollo a menos que se disponga de más vitamina B_{12}.

LA VITAMINA B_{12} Y LOS MICROORGANISMOS DEL TUBO DIGESTIVO

Casi al mismo tiempo Rickes (42) y Lester Smith (28) comprueban por análisis espectrográfico la presencia de cobalto en la vitamina B_{12}, suponiendo que es un complejo coordinado, con 6 grupos alrededor del átomo central de Co; se demuestra al mismo tiempo la presencia de fósforo y nitrógeno y la ausencia de azufre. Lester Smith calcula en cuatro por ciento el Co presente en cristales de vitamina B_{12} secados en vacío a 56° y Rickes que los iones de Co son inactivos para el *L. lactis*. Laland (25) logró que hidrolizados de proteína y aminoácidos reac-

cionasen con cloruro de Co (11), obteniendo soluciones de color parecido a los concentrados de vitamina B_{12} pero sin actividad clínica.

La presencia de Co en la molécula de la vitamina B_{12} sugería la posibilidad de que dicha vitamina fuese un intermediario en el metabolismo del Co en aquellas especies que exigen imprescindiblemente este elemento en la dieta, como son los rumiantes. Con ovejas se ha demostrado que responden rápidamente a 1 mgr. de Co suministrado por vía bucal, pero no a la misma cantidad por vía parenteral, suponiéndose que la acción del Co se efectúe a través de la flora microbiana y que el inyectado no sea eficaz por no alcanzar en cantidad suficiente el rumen.

Para comprobar esta hipótesis Becker (2) ha suministrado a corderos deficientes en Co, cantidades variables de vitamina B_{12} por vía oral y parenteral y por ambas y en ningún caso ha obtenido respuesta positiva, por lo que no puede afirmarse que esté relacionada esta vitamina con el metabolismo del Co.

A su vez, Lillie (30) deduce de la actividad de la vitamina B_{12} suministrada por inyección a los pollos, que su actividad es directa y no a través de la flora intestinal. A este respecto Stokstad (58) ha calculado que la potencia de la vitamina B_{12} por vía oral es el 50 por ciento de la inyectada, en pollos sanos normales.

Esto no quiere decir que la flora microbiana no coadyuve al aporte de la vitamina B_{12} necesaria al organismo, mediante su actividad sintética y Register (39) ha comprobado que la carne de vaca contiene aproximadamente el doble de vitamina B_{12} que la del cerdo, atribuyéndolo a la mayor actividad de los microorganismos del rumen.

ANALISIS MICROBIOLOGICO DE LA VITAMINA B_{12}

El primitivo método de Shorb (50, 51, 52), aplicado por Rickes (40) y el de Shive (48) fueron seguidos en diversos laboratorios, pero los resultados obtenidos no eran satisfactorios por falta de uniformidad.

Shorb (53) encuentra que la disociación, a la que anteriormente nos hemos referido, que experimentan los cultivos de *L. lactis*, es una de las causas de error y que se obtienen buenos resultados con el cultivo estabilizado y vitamina B_{12} cristalizada o extractos de hígado purificados, pero resultados erróneos con materiales sin purificar, debido a la presencia en ellos de substancias inhibidoras especialmente el ácido fólico, y también el ácido p-aminobenzoico, serina, xantina, $MnSO_4$, $NaCl$ y $FeSO_4$.

Greene (13) confirma estos resultados; una concentración de 5 γ

de ac. pteroilglutámico por tubo suprime por completo la actividad de la vitamina B_{12} y a concentración de 0,5 γ se puede apreciar ya la inhibición. La aminopterina inhibe completamente a 0,5 γ mientras que la pteropterina y el ácido N^{10}-metilpteroico no son antagonistas. Estos efectos son comunes al *L. lactis* y al *L. leichmannii*.

Caswell (5) también con el *L. lactis*, emplea una modificación del medio de Stokes (57) en la determinación microbiológica de aminoácidos. En este medio emplea como factor TJ una mezcla de ácido fumárico y etil-oxalacetato sódico, que actúa lo mismo que dicho factor, siempre que el medio contenga DL-alanina, logrando así la eliminación de preparados naturales que siempren son fuentes de error por su contenido en substancias inhibidoras o estimulantes. De acuerdo con los resultados de Koditschek (24) disminuyen el volumen de medio en los tubos de 10 a 5 ml., aumentando así la tensión de O_2 y obteniendo una mayor concordancia en los análisis. De todos modos comprueban que parte de la actividad que tienen las substancias naturales frente al *L. lactis* no es debida ni a substancias reductoras ni a la vitamina B_{12}, por lo que el *L. lactis* presenta falta de especificidad a esta vitamina.

Shaw (47) logra buenos resultados con el *L. lactis* evitando por procedimiento distinto al de Shorb (53) la disociación, empleando como fuente del factor TJ el precipitado por el éter de un extracto fenólico de una fracción de extracto de patata soluble en alcohol de 50 por ciento e insoluble en alcohol de 80 por ciento y esterilizando por separado la glucosa y el hidrolizado ácido de caseína empleado como fuente de nitrógeno, pues si se esterilizan juntos se forma algún factor similar en efecto a la vitamina B_{12}.

El empleo del *L. leichmannii* presenta la ventaja de que este organismo es más estable que el *L. lactis*, no presentando tendencia a la disociación. Hoffmann (18) ha establecido un método con el *L. leichmannii* 313, utilizando un medio similar al que Snell (55) emplea para estudiar el efecto de la timidina como factor esencial de crecimiento para el *L. leichmannii* 313 y 327 y *Leuc. citrovorum*; tenemos que observar que en este medio Hoffmann comprueba que si se omiten los ácidos pteroylglutámico y p-aminobenzoico, el organismo no responde a la vitamina B_{12}.

Capps (4) obtiene resultados satisfactorios con el *L. leichmannii* 4.797 y un medio deshidratado preparado por Difco.

Lees (26) empleando también una modificación del medio de Snell (61) determina la vitamina B_{12} con el *L. leichmannii* y el factor del *Leuc. citrovorum* con este organismo.

Cuthbertson (9) hace el análisis en placa de agar con el *L. lactis* 8.000. Como medio emplea el de Roberts y Snell (43) suplementado con

jugo de tomate como fuente del factor TJ y con *Tween 80* como fuente de ácido oleico (recomendado por Shive (48), y dos por ciento de agar. En las placas inoculadas con *L. lactis* se practican orificios con un taladracorchos de 10 mm. de diámetro y en ellos se depositan tres gotas de la solución a ensayar, incubando 16-24 horas. Las zonas de desarrollo en torno de los orificios tienen diámetros proporcionales al logaritmo de la concentración de la vitamina B_{12} dentro de ciertos límites. El autor reconoce que el método, que es rápido y sencillo, es poco sensible.

Mencionaremos, por último, que Hutner (19) ha establecido un procedimiento empleando el flagelado *Euglena gracillis var. bacillaris;* tiene la ventaja que la timidina no estimula el crecimiento de este organismo.

BIBLIOGRAFIA

(1) Barton-Wright, E. C., Emery, W. B., Robinson, F. A. 1945. Isolation from liver of new factors essential for the growth of *Lactobacillus helveticus* and *Streptococcus lactis* R. *Biochem. J.* 39: 334.

(2) Becker, D. E., Smith, S. E., Loosli, J. K. 1949. Vitamina B_{12} and cobalt deficiency in sheep. *Science.* 110: 71.

(3) Booshardt, D. K., Paul, W. J., O'Doherty, K., Huff, J. W., Barnes, R. H. 1949. Mouse-growth assay procedures for the animal protein factor. *J. Nutrition.* 37: 21.

(4) Capps, B. F. Hobbs, N. L., Fox, S. H. 1949. A method for the microbiological assay of vitamin B_{12}. *J. Biol. Chem.* 178: 517.

(5) Caswell, M. C., Koditschek, L. K., Hendlin, D. 1949. The microbiological estimation of *Lactobacillus lactis* Dorner activity with vitamin B_{12} as a standard. *J. Biol. Chem.* 180, 125.

(6) Cunha, T. J., Burnside, J. E., Buschman, D. M., Glasscock, R. S., Pearson, A. M., Shealy, A. L. 1949. Effect of vitamin B_{12}, animal protein factor and soil for pig growth. *Arch. Biochem.* 23, 324.

(7) Cunha, T. J., Hopper, H. H., Burnside, L. E., Pearson, A. M., Glasscock, R. S., Shealy, A. L. 1949. Effect of vitamin B_{12} and APF supplement on methionine needs of the pig. *Arch. Biochem.* 23: 510.

(8) Cuthbertson, W. F. J., Lester Smith, E. 1949. Chromatography of the vitamin B_{12} group of factors. *Biochem. J.* 44, V.

(9) Cuthbertson, W. F. J. 1949. Estimation of the anti-pernicious anaemia factor. *Biochem. J.* 44, V.

(10) Daniel, L. J., Scott, M. L., Heuser, G. F., Norris, L. C. 1948. Further studies of unidentified factors required in the nutrition of *Lactobacillus casei*. *J. Biol. Chem.* 174: 71.

(11) Daniel, L. J., Peeler, H. T., Norris, L. C., Scott, M. L. 1949. Unidentified factors required by *L. casei* IV Evidence for two growth factors in purified liver extracts. *J. Biol. Chem.* 177: 917.

(12) GILLIS, M. B., HEUSER, G. F., NORRIS, L. C. 1942. Need for pantothenic acid and unidentified factor in reproduction in the domestic fowl. *J. Nutrition.* 23: 153. Ref.: C. A. 36: 2.590.

(13) GREENE, R. D., BROOK, A. J., MCCORMACK, R. B. 1949. Some conditions which affect the assay of vitamin B_{12} with *Lactobacillus lactis* Dorner. *J. Biol. Chem.* 178: 999.

(14) HARTMAN, A. M., DRYDEN, L. P., CARY, C. A. 1949. A role of vitamin B_{12} in the normal mammal. *Arch. Biochem.* 23: 165.

(15) HILL, F. W., SCOTT, M. L, NORRIS, L. C., HEUSER, G. F. 1944. Deficiency of unidentified vitamins in practical chick rations. *Poultry Sc.* 23, 253. Ref.: C. A. 38: 5. 899.

(16) HILL, W. 1948. The multiple nature of the deficiency of unidentified nutrients in crude all-vegetable protein chick starter rations. *Poultry Sc.* 27: 536. Ref.: C. A. 43: 286. 1949.

(17) HOFF-JORGENSEN, E. 1949. Difference in growth-promoting effect of desoxyribosides and vitamin B_{12} on three strains of lactic acid bacteria. *J. Biol. Chem.* 178: 525.

(18) HOFFMANN, C. E., STOKSTAD, E. L. R., FRANKLIN, A. L., JUKES, T. H. 1948. Response of *Lactobacillus leichmannii* 313 to the antipernicious anemia factor. *J. Biol. Chem.* 176: 1465.

(19) HUTNER, S. H., PROVASOLI, L., STOKSTAD, E. L. R., HOFFMANN, C. E., BELT, M., FRANKLIN A. L. Y JUKES, T. H. 1949. Assay of antipernicious anemia factor with Euglena. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 70: 118.

(20) JOHNSON, B. C., NEUMANN, A. L. 1949. Crystalline vitamin B_{12} compared to antipernicious anemia liver extract for pig growth. *J. Biol. Chem.* 178: 1.001.

(21) KITAY, E., MCNUTT, W. S., SNELL, E. E. 1949. The non-specificity of thymidine as a growth factor for lactic acid bacteria. *J. Biol. Chem.* 177: 993.

(22) KOCHER, V., SCHINDLER, O. 1949. Desoxyribonucleoside as a growth factor for *Lactobacillus lactis* in B_{12}-free nutrient solution. *Intern. Z. Vitaminforsch.* 20, 441. Ref.: C. A. 43: 6.276.

(23) KOCHER, V. 1949. Technique of the microbiological determination of vitamin B_{12} with *L. lactis. Intern. Z. Vitaminforsch.* 20: 369. Ref.: C. A. 43: 6.688.

(24) KODITSCHEK, L. K., HENDLIN, D., BOYD, H. 1949. Investigations on the nutrition of *Lactobacillus lactis* Dorner. *J. Biol. Chem.* 179: 1.093.

(25) LALAND, P., CLOSS, K. 1949. Formation of trivaletn cobalt complexes in protein hydrolysates. *Nature.* 163: 565.

(26) LEES, K. A., EMERY, W. B. 1949. Microbiological assay of growth factors essential for *Lactobacillus leichmanii* 313 and *Leuconostoc citrovorum. Biochem. J.* 45, II.

(27) LESTER SMITH, E. 1948. Purification of anti-pernicious anemia factors from liver. *Nature.* 161: 638.

(28) LESTER SMITH, E. 1948. Presence of cobalt in the anti-pernicious anaemia factor. *Nature.* 162: 144.

(29) LESTER SMITH, E., W. F. J. CUTHBERTSON, 1949. Paper chromatography of the vitamin B_{12} group of factors. *Biochem. J.* 45, XII.

(30) LILLIE, R. J., DENTON, C. A., BIRD, H. R. 1948. Relation of vita-

min B_{12} to the growth factor present in cow manure. *J. Biol. Chem.* 176: 1.477.

(31) Lyman, C. N., Prescott, J. M. 1949. Separation of the growth factors for *Leuconostoc citrovorum* and *Lactobacillus leichmanii* by means of electrolysis. *J. Biol. Chem.* 178: 523.

(32) Mahdihassan, S. Bakshi, V. M. 1947. A microbiological method of standardizing liver extracts. *Nature.* 160: 404.

(33) Nichol, C. A., Robblee, A. R., Cravens, W. W., Elvehjem, C. A. 1947. Activy of antipernicious anemia preparations in chicks. *J. Biol. Chem.* 170: 419.

(34) Nichol, C. A. Dietrich, L. S., Cravens, W. W., Elvehjem, C. A. 1949. Activity of vitamin B_{12} in the growth of chicks. *Proc. Soc. Biol. Med.* 70: 40. Ref.: C. A. 43: 3.074.

(35) Nichol, C. A., Robblee, A. R. Cravens, W. W., ELvehjem, C. A. 1949. The growth response of chicks to antipernicious anemia preparations. *J. Biol. Chem.* 177: 631.

(36) Ott, W. H., Rickes, E. L., Wood, T. R. 1948. Activity of crystalline vitamin B_{12} for chick growth. *J. Biol. Chem.* 174: 1.047.

(37) Patton, A. R., Marvel, J. P., Petering, H. G. Waddell, J. 1946. The nutritional significance of animal protein supplements in the diet of the chick. *J. Nutrition.* 31: 485. Ref.: C. A. 40: 5. 113.

(38) Peeler, H. T., Daniel, L. J., Norris, L. C., Heuser, G. F. 1949. Unidentified factors required by *L. casei* III The nature of strepogenin activity. *J. Biol. Chem.* 177: 905.

(39) Register, U. D., Lewis, U. J. Thompson, H. T., Elvehjem, C. A. 1949. Variations in the vitamin B_{12} content of selected samples of pork and beef muscle. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 70: 167. Ref.: C. A. 43: 3.894.

(40) Rickes, E. L., Brink, N. G., Koniuszy, F. R., Wood, T. R., Folkers, K. 1948. Crystalline vitamin B_{12}. *Science.* 107: 396.

(41) Rickes, E. L., Brink, N, G., Koniuszy, F. R., Wood, T. R., Folkers, K. 1948. Comparative data on vitamin B_{12} from liver and from a new source, *Streptomyces griseus. Science.* 108: 634.

(42) Rickes, E. L., Brink, N. G., Koniuszy, F. R. Wood, T. R., Folkers. 1948. Vitamin B_{12}, a cobalt complex. *Science.* 108: 134.

(43) Roberts, E. C., Snell, E. E. 1946. An improved medium for microbiological assays with *Lactobacillus casei. J. Biol Chem.* 163: 499.

(44) Rubin, M., Bird, H. R. 1946. A chick growth factor in cow manure I Its non-identity with chick growth factors previously described II. The preparation of concentrates and the properties of the factor. *J. Biol. Chem.* 163: 387 y 393.

(45) Sauberlich, H. E., Baumann, C. A. 1948. A factor required for the growth of *Leuconostoc citrovorum. J. Biol Chem.* 176: 165.

(46) Scott, M. L., Norris, L. C., Heuser, G. F. 1946. New factors in the nutrition of *Lactobacillus casei. J. Biol. Chem.* 166: 481.

(47) Shaw, G. E. 1949. *Lactobacillus lactis* Dorner for the assay of vitamin B_{12}. *Nature.* 164: 186.

(48) Shive, W., Ravel, J. M., Eakin, R. E. 1948. An interrelationship of thymidine and vitamin B_{12}. *J. Am. Chem. Soc.* 70: 2.614.

(49) SHIVE, W., RAVEL, J. M. HARDING, W. M. 1948. An interrelationship of purines and vitamin B_{12}. *J. Biol. Chem.* 176: 991.

(50) SHORB, M. S. 1947. Unidentified essential growth factors for *Lactobacillus lactis* found in refined liver extracts and in certain natural materials. *J. Bacter.* 53: 669.

(51) SHORB, M. S. 1947. Unidentified growth factors for *Lactobacillus lactis* in refined liver extracts. *J. Biol. Chem.* 169: 455.

(52) SHORB, M. S. 1948. Activity of vitamin B_{12} for the growth of *Lactobacillus lactis. Science*, 107: 397.

(53) SHORB, M. S., BRIGGS, G. M. 1948. The effect of dissociation in *Lactobacillus lactis.* cultures on the requirement for vitamin B_{12}. *J. Biol. Chem.* 176: 1.463.

(54) SKEGGS, H. R., HUFF, J. W., WRIGHT, L. D., BOSSHARDT, D. K. 1948. The use of *Lactobacillus leichmanii* in the microbiological assay of the animal protein factor». *J. Biol. Chem.* 176: 1.459.

(55) SNELL, E. E., KITAY, E. MCNUTT, W. S. 1948. Thymine desoxyriboside as an essential growth factor for lactic adid bacteria. *J. Biol. Chem.* 175: 473.

(56) STOKES, J. L. 1944. Substitution of thymidine for folic acid in the nutrition of lactic acid bacteria. *J. Bacter.* 48: 201.

(57) STOKES, J. L., GUNNES, M., DWYER, I. M., CASWELL, M. C. 1945. Microbiological methods for the determination of aminoacidsII A uniform assay for the ten essential amino acids. *J. Biol. Chem.* 160: 35.

(58) STOKSTAD, E. L. R., JUKES, T. H., PIERCE, J., PAGE, A. C. Jr., FRANKLIN, A. L. 1949. The multiple nature of the animal protein factor. *J. Biol. Chem.* 180: 647.

(59) TOMARELLI, R., NORRIS, R. F., GYORGY, P. 1949. Inability of vitamin B_{12} to replace the desoxyriboside requeriments of a *Lactobacillus bifidus. J. Biol. Chem.* 179: 485.

(60) WELCH, A. D., WILSON, M. F. 1949. Mechanism of the growth-promoting effect of ascorbic acid on *Lactobacillus leichmanii* and the reduction of oxidation products of vitamin B_{12}. *Arch. Biochem.* 22: 486.

(61) WEST, R. 1948. Activity of vitamin B_{12} in addisonian pernicious anemia. *Science.* 107: 398.

(62) WINSTEN, W. A., EIGEN, E. 1949. Vitamin B_{12} and related factors in the nutrition of *Lactobacillus leichmanii* 313. *J. Biol. Chem.* 177: 989.

(63) WOOLEY, D. W. 1941. New growth factor required by certain hemolytic streptococci. *J. Exptl. Med.* 73: 487.

(64) WRIGHT, L. D., SKEGGS, H. R., HUFF, J. W. 1948. The ability of thymidine to replace vitamin B_{12} as a growth factor for certain lactobacilli. *J. Biol. Chem.* 175: 475.

(65) WRIGHT, M. H. 1949. Thymidine and vitamin B_{12}. *Science.* 110, 257.

(66) ZUCKER, L. M., ZUCKER, T. F., BABCOCK, V., HOLLISTER, P. 1948. Zoopherin: A nutritional factor for rats associated with animal proteins sources. *Arch. Biochem.* 16: 115.

DOS NUEVOS ANTIBIOTICOS DE IMPORTANCIA CLINICA

AUREOMICINA Y CLOROMICETINA (*)

Conferencia pronunciada en el Instituto Español de Fisiología y Bioquímica Madrid, 19 de Octubre de 1949,

por Harold Raistrick
Catedrático de Bioquímica de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, de la Universidad de Londres.

En mi primera conferencia (**) indiqué que en el trabajo llevado a cabo en mi departamento sobre la Bioquímica de mohos, habíamos usado, casi exclusivamente, uno u otro de los medios de cultivo siguientes:

Czapek-Dox Medium		
Glucose	50	g
KNO_3	2	g
KH_2PO_4	1	g
KCl	0·5	g
$MgSO_4.7H_2O$	0·5	g
$FeSO_4.7H_2O$	0·01	g
Distilled water	1 litre	

Raulin-Thom Medium		
Glucose	75	g
Tartaric acid	4	g
Ammonium tartrate	4	g
$(NH_4)_2HPO_4$	0·6	g
$(NH_4)_2SO_4$	0·25	g
K_2CO_3	0·6	g
$MgCO_3$	0·4	g
$FeSO_4.7H_2O$	0·07	g
$ZnSO_4.7H_2O$	0·07	g
Distilled water	1·5 litre	

Puede verse que el medio de Czapek-Dox contiene, en adición a la glucosa, solamente sales minerales, entre las que se incluyen 0,5 grs. de cloruro potásico por litro de medio. En 1930 se llevó a cabo un reconocimiento cuantitativo en mi departamento sobre el metabolismo del cloro de 139 especies o estirpes de hongos, desarrolladas en el me-

(*) Traducción de A. Santos Ruíz
(**) Ver MICROBIOLOGÍA ESPAÑOLA, Vol. II, núm. 2.

dio de Czapek-Dox, revelándose el hecho sorprendente de que ciertas especies metabolizan el ión cloro inorgánico y lo convierten en cloro no iónico (1).

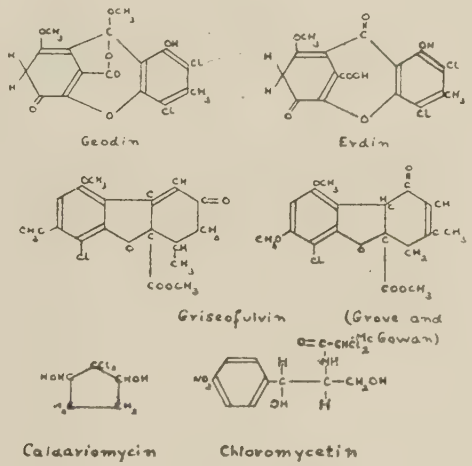
Chlorine containing mould metabolites

Metabolite	Empirical formula	Species of micro-fungus	Investigators
Caldariomycin	$C_6H_8C_2Cl_2$	Caldariomyces fumago	L.S.H.T.M.
Chloromycetin	$C_{11}H_{12}C_5N_2Cl_2$	Streptomyces venezuelae	Parke, Davis Labs
Erdin	$C_{16}H_{10}O_7Cl_2$	Aspergillus terreus	L.S.H.T.M.
Geodin	$C_{17}H_{12}O_7Cl_2$	"	"
Griseofulvin	$C_{17}H_{17}O_6Cl$	Penicillium griseo-fulvum	"
		P. Jancewskii	Brian, Curtis & Hemming
Sclerotiorine	$C_{20}H_{19(21)}O_5Cl$	Penicillium sclerotiorum	Curtin & Reilly
Aureomycin	$C_{22}H_{27}O_8N_2Cl(?)$	Streptomyces aureofaciens	Lederle Labs.

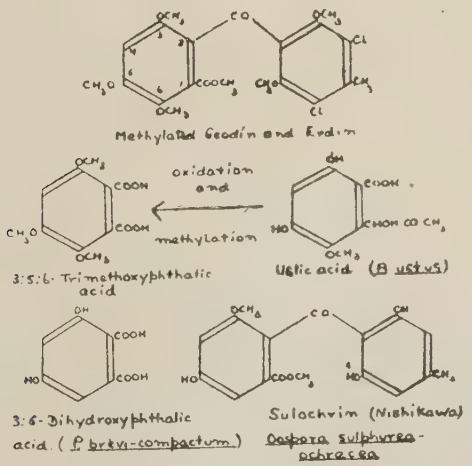
Esta observación, entre otras que habíamos hecho previamente, nos condujo al aislamiento de cuatros nuevos productos metabólicos que contenían cloro combinado orgánicamente, a saber: caldariomicina del *Caldariomyces fumago*, erdina y geodina del *Aspergillus terreus* y griseofulvina del *Penicillium griseo-fulvum*. Estos fueron seguidos por el aislamiento en otros laboratorios de esclerotiorina del *Penicillium sclerotiorum* y muy recientemente de cloromicetina y aureomicina de dos especies diferentes de *Streptomyces*. Podemos ver la forma empírica y la historia de estos siete metabolitos. Todos ellos contienen cloro no iónico y todos, también, son sustancias cristalinas. La cloromicetina y la aureomicina, las cuales trataremos con más detalle después, contienen nitrógeno además del cloro y son los nuevos antibióticos, únicos hasta ahora, poseedores de propiedades anti-rickettsiosicas y antivirosicas muy poderosas. La cloromicetina (2) es la sola de este grupo que ha sido sintetizada, pero la fórmula estructural está muy avanzada en todos ellos, excepto para la esclerotiorina y la aureomicina.

La geodina y la erdina están estrechamente relacionadas una con otra desde el punto de vista estructural (3, 4), y gracias a las sugestiones del Prof. A. R. Todd y el Dr. Hassall, consideramos ahora nosotros a la geodina, que es ópticamente activa, como el éster pseudometílico de la erdina, la cual es ópticamente inactiva (5).

Para la griseofulvina se han propuesto dos fórmulas estructurales: la estructura original a la izquierda fué dada por nosotros (6), mientras que la estructura de la derecha fué propuesta más tarde por Grove y McGowan (7).



La caldariomicina, era, hasta fecha muy reciente, el solo metabolito clorado que tenía dos átomos de cloro unidos al mismo átomo de carbono (1). En la actualidad sabemos que una agrupación similar existe en la cloromicetina, que por hidrólisis ácida o alcalina produce *inter alia* ácido dicloroacético (2).



La geodina y la erdina están estrechamente relacionadas en su estructura por lo menos con otros tres metabolitos de hongos. Por metilación con sulfato de metilo y alcalí el anillo de siete miembros se abre y se forma, tanto a partir de la geodina como de la erdina, el mismo ácido benzoil-benzoico altamente sustituído que aparece en la parte alta de la figura. Este compuesto puede derivarse claramente del ácido 3 - 5 - 6-trimetoxiftálico, el cual se forma por oxidación y metilación del metabolito del hongo *Aspergillus ustus* denominado ácido ústico (8), y también por hidrólisis y metilación de la citromicetina del *Penicillium frequentans* (9).

Además, por eliminación de los átomos de cloro en el anillo de la derecha y del grupo metoxi en posición 6 del anillo de la izquierda, se llega a la misma estructura básica que aparece en la solucrina, producto metabólico del moho *Oospora sulphureaochracea*, descrita por Nishikawa (10, 11, 12); la solucrina a su vez puede derivarse del ácido 3-5-dihidroxiftálico producto metabólico del *Penicillium brevi-compactum* (13).

Una vez reseñada brevemente la historia de los hongos que poseen productos metabólicos con cloro, me gustaría describir con más detalle dos de ellos, la aureomicina y cloromicetina, los cuales son antibióticos muy notables que parece tienen un futuro importante en la Medicina clínica.

En los nueve años que han transcurrido desde que Sir Howard Florey y sus colaboradores de la Universidad de Oxford, Inglaterra, establecieron la importancia clínica de la penicilina, se han llevado a cabo una enorme cantidad de trabajos, en muchos laboratorios de diferentes países, intentando aislar sustancias antibióticas a partir de cultivos de hongos, actinomicetos y bacterias. Según copiamos de una publicación americana: «en este corto espacio de tiempo hemos presenciado el mayor progreso, en el control de las infecciones graves que afligen al hombre y animales, que ha tenido lugar en toda la historia médica. Esta manifestación no pretende disminuir la importancia fundamental de los descubrimientos relacionados con los metales pesados, colorantes y sulfonamidas en Quimioterapia. Todos éstos son útiles aún; particularmente las sulfonamidas, las cuales se han encontrado, muy a menudo que son de un valor excepcional cuando se utilizan asociadas con los antibióticos». Puntos culminantes de esta búsqueda de nuevos antibióticos son la aureomicina descubierta en los Laboratorios *Lederle*, y la cloromicetina en los de *Parke, Davis and Company*

AUREOMICINA

Los investigadores de los Laboratorios *Lederle* trataron de descubrir un antibiótico el cual atacara, no solamente a los invasores bacterianos comunes sino también a los parásitos más evasivos y las infecciones de rickettsias y las de virus. En este camino se logró un éxito considerable con el descubrimiento de la aureomicina la cual era activa contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, de tal manera que sus cualidades complementaban las de la penicilina y también era eficaz frente a ciertas infecciones de virus, rickettsias de la fiebre Q, fiebre de las Montañas Rocosas, fiebre tifoidea y tifus exantemático.

La casi totalidad de la información publicada hasta ahora sobre aureomicina está contenida en una serie de 16 trabajos muy importantes, publicados en los *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York* (14). Estos trabajos son el resultado de una conferencia sobre aureomicina que tuvo la *Division of Mycology* de la Sección de Biología de la Academia de Ciencias de Nueva York, el 21 de julio de 1948. Representa la labor de 43 investigadores, 16 de los cuales pertenecen al cuadro científico de la *Lederle Laboratories División*, de la *American Cyanamid Company*, de Pearl River, Nueva York. Los restantes son investigadores independientes bien conocidos, biólogos y médicos de laboratorios oficiales y Escuelas médicas de Universidad, los cuales han trabajado con aureomicina suministrada por los citados Laboratorios *Lederle*.

AUREOMYCIN

Source:- Streptomyces aureofaciens

Empirical Formula:- $C_{22}H_{27}O_8N_2Cl$ (?)

Structural Formula:- Unknown.

La aureomicina, que aparece en el comercio bajo la marca de duomicina, es un producto metabólico de una nueva especie de *Streptomyces aureofaciens*. El antibiótico fué denominado aureomicina a causa

del color amarillo del actinomiceto productor y del color también amarillo del antibiótico cristalino. Es un compuesto débilmente básico que contiene a la vez nitrógeno y cloro no iónico. La base libre cristalina funde a 168-169° C, y tiene un poder rotatorio, a la luz de sodio, de 275° en solución metanólica. Forma un clorhidrato cristalino, el cual se descompone a 210° C aproximadamente, y también un borato por combinación con ácido bórico. Hasta ahora no se ha asignado fórmula empírica a la aureomicina ni hay información alguna publicada sobre su constitución química; sin embargo, por cálculos hechos a base de los datos analíticos publicados en *Science* (1949, *109*, p. 199), su formula empírica debe ser aproximadamente $C_{22}H_{27}O_8N_2Cl$. El antibiótico se fabrica por cultivo sumergido de *Streptomyces aureofaciens* en caldo, en tanques, pero tampoco ha sido publicada una referencia detallada sobre las condiciones de cultivo, medios de cultivo o métodos de aislamiento.

Los estudios bacteriológicos sobre aureomicina llevados a cabo en la *División of Penicillin Control and Inmunology* de la *Food and Drug Administration* (Washington), en la Escuela de Medicina de la *Johns Hopkins University*, en el *Boston City Hospital* y en la Escuela de Medicina de la *Harvard University*, han establecido que la aureomicina es activa *in vitro* tanto contra las bacterias Gram-positivas como las Gram-negativas. La aureomicina se ha encontrado, con sólido fundamento, que es menos activa que la penicilina, pero más que la estreptomicina en la inhibición de cocos, y de aproximadamente igual acción a esta última contra la mayor parte de los bacilos Gram-negativos. Las bacterias estudiadas no muestran una marcada tendencia a hacerse aureomicin-resistentes por exposición repetida al antibiótico *in vitro*. La aureomicina en su efecto, es más bien bacterioestática que bactericida. Parece ser más bien inestable en solución acuosa, aun a la temperatura de la habitación, aunque el material sólido seco es estable, y en este respecto se asemeja a la penicilina (14).

Una vez establecido el aspecto bacteriológico de la aureomicina se hace necesario investigar su toxicidad. Un estudio exhaustivo de la farmacología de la aureomicina verificado en los Laboratorios *Lederle* y en la *Johns Hopkins University School of Medicine* establece que tiene toxicidad muy baja y casi sin reacciones secundarias, particularmente en las soluciones de pH 8,5.

Cuando se administra oralmente, los ratones toleran 1.500 mg. por kilo y las ratas 3.000 mg. por kilo; ratones, ratas y perros a los que se administraron 100-200 mg. por kilo diariamente por vía oral y durante doce semanas no presentaron síntomas de toxicidad crónica. La dosis letal (50 por 100) intravenosa de clorhidrato de aureomicina

en ratones, es de 134 mg. por kilo, y para las ratas, 118. Los experimentos en seres humanos confirman éstos resultados, demostrándose que, si bien es irritante por administración parental, se tolera muy bien, en cambio, por vía oral. Se excreta rápidamente por la orina y pueden conseguirse altas concentraciones (14).

En las infecciones experimentales con animales de laboratorio, la aureomicina ha demostrado ser activa, en ratones infectados, contra la *Eberthella typhosa*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* y el agente causal de la erisipela del cerdo, y también en pollos infectados con los agentes productores del cólera y del tifus de las aves. Por otra parte, los investigadores de la *John Hopkins University* fracasaron al intentar proteger a los ratones, con aureomicina administrada bucalmente, frente a las infecciones experimentales con *Pneumococcus* tipo I y *K. pneumoniae* A, si bien protegía contra el *Streptococcus hemolyticus beta;* el doctor Henry Welch y sus colaboradores de la *Food and Drug Administration* (Wáshington) llegan a la conclusión de que «no ha sido demostrada una utilidad extraordinaria de este antibiótico contra las bacterias estudiadas en nuestras investigaciones animales. El mayor porvenir de la droga está en el tratamiento de ciertas enfermedades producidas por virus y rickettsias» (14).

A pesar de estos hallazgos de laboratorio relativamente poco prometedores, las pruebas clínicas de la aureomicina en seres humanos, afectos de diversas infecciones bacterianas, han dado resultados halagüeños. Es significativo que la administración oral de aureomicina es el camino preferido corrientemente, y se sugiere que el antibiótico se absorbe prontamente y que los resultados obtenidos son uniformes y consistentes. Así, los investigadores de la *Harvard Medical School* y del *Boston City Hospital* trataron 16 casos de infecciones del tracto urinario todos ellos graves, y de todos, excepto uno, se sabía que tenían la infección hacía más de un mes y en algunos casos, incluso años. Casi todos los pacientes poseían también una historia prolongada de complicaciones y en la mayor parte de ellos se habían utilizado previamente uno o más agentes quimioterápicos o antibióticos. La aureomicina la administraron por vía oral, generalmente durante sieta días en dosis de 0,5 grs., mañana y tarde. Los investigadores concluyen que, cuando se toman en consideración los hallazgos bacteriológicos y el tipo de casos escogidos para el tratamiento, los resultados obtenidos son favorables y pueden compararse o son posiblemente superiores a los logrados con el uso de estreptomicina en casos similares. En contraste con la estreptomicina, no hubo evidencia de desarrollo de resistencia bacteriana frente a la aureomicina *in vivo*. Estos resultados fueron confirmados por los investigadores de la *John Hopkins School of Medicine*

quienes trataron ocho casos de infecciones crónicas de las vías urinarias, que no habían respondido a la terapeútica con penicilina, estreptomicina o sulfamidas, y en las que los organismos identificados fueron el *B. coli-aerogenes*, *B. para-colon* y *Streptococcus fecalis*. Todos los casos mejoraron rápidamente con la aureomicina. Como era de esperar, de los resultados obtenidos *in vitro*, las infecciones con *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* no se benefician con la aureomicina. A. E. Braley y M. Sanders, del Departamento de Oftalmología del colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, de Nueva York, indican resultados favorables con borato de aureomicina, usado localmente, y clorhidrato de aureomicina, administrado intramuscularmente, en doscientos enfermos con una amplia variación de diferentes infecciones oculares, y encuentran que el antibiótico posee efecto contra alguno de los cocos Gram-positivos y varios bacilos Gram negativos.

Finalmente, los casos de brucelosis aguda parece remitir prontamente con el tratamiento de aureomicina. Schoenbach refiere tres casos de infección de *Brucella suis*: en dos de estos casos la remisión bacteriológica y clínica fué obtenida en un intervalo de setenta y dos horas El tercer caso, el cual no había respondido previamente a la terapeútica con sulfamidas y estreptomicina y que había recaído después del tratamiento con polimixina, se hizo asintomático *a posteriori* del tratnmiento con la aureomicina por las vías oral e intramuscular. Spink concluye que la administración oral de aureomicina, en enfermos con brucelosis aguda y crónica debida al *Brucella melitensis*, lleva a resultados terapeúticos inmediatos y superiores a los obtenidos con otra terapeútica específica, incluso la combinación de sulfadiazina y estreptomicina.

La importancia suprema de la aureomicina radica, por tanto, en sus efectos sobre ciertas rickettsias y virus, ya que, aparte de la cloromicetina, de la cual trataré seguidamente, es el único entre los antibióticos que posee éstas deseables propiedades. S. C. Wong y H. R. Cox, de los Laboratorios Lederle, han demostrado que aunque no tiene aparente actividad *in vitro*, posee una marcada actividad terapeútica contra los virus del grupo de las psittacosis-linfogranuloma y rickettsias de la fiebre de las Montañas Rocosas, fiebre tifoidea, tifus exantemático, y grupos de la fiebre Q, en embrión de huevo de gallina, ratones y cobayos. Por otra parte, fracasaron al intentar demostrar su actividad terapeútica contra otras diversas infecciones producidas por virus, especialmente la estirpe B de la influenza, destemplanza canina y la estirpe «MEF-1» de la poliomielitis. Los investigadores del Laboratorio de investigación de rickettsias, de la Universidad de Texas, señalan resultados favorables en el tratamiento de cobayos afectados de fiebre de las Montañas Rocosas y tifus epidémico.

Las pruebas clínicas de aureomicina en pacientes humanos, afectos de un cierto número de tipos diversos de infecciones producidas por rickettsias o virus, han dado lugar a resultados muy prometedores. En las fiebres de las Montañas Rocosas (tipo Este), enfermedad producida por la *Rickettsia rickettsii*, siendo el vector la garrapata común, un grupo de investigadores del los Departamentos Médicos de la *John Hopkins University* y de la *George Washington University* consiguieron curas completamente teatrales en un total de 21 casos, tratados con aureomicina por vía oral. El tratamiento se empezó entre el segundo a octavo día de la enfermedad (media, 4,5 días) y la temperatura normal y la curación clínica se logró en un período de tiempo entre 36 y 72 horas después de iniciada la terapeútica (media de 2,3 días). No se produjeron complicaciones ni fallecimientos. La aureomicina se toleró bien en dosis diarias hasta de 30 mg. por kilo de peso. (14).

La fiebre Q es una enfermedad infecciosa aguda de tipo rickettsial producida por el *C. burnetti* y predomina especialmente en la costa oeste de los Estados Unidos y el Canadá. Quince enfermos de fiebre Q fueron tratados con aureomicina oral en dosis diarias que oscilaban entre dos y cinco gramos, por un grupo de investigadores californianos. En catorce pacientes la mejoría se produjo con relativa prontitud después del comienzo de la terapeútica y los investigadores concluyen que el tratamineto con aureomicina por vía oral ofrece una promesa considerable en el tratamiento de ésta afección (14).

Los investigadores del Hospital de Harlem y de la Universidad de Columbia, de Nueva York, trataron un total de treinta y cinco casos de linfogranuloma venéreo con aureomicina, generalmente por inyección intramuscular, y deducen de los excelentes resultados por ellos obtenidos, que este antibiótico es el tratamiento de elección en esta infección de virus, juntamente con la cirugía, cuando las condiciones lo requieran. También hallaron que las lesiones ulcerativas en tres pacientes con granuloma inguinal bien probado, sanaban con el uso de aureomicina (14).

Cuatro casos de neumonía primaria atípica, la cual algunas autoridades científicas creen que es debida a una infección por virus, fueron tratados por los investigadores en la *John Hopkins University*. Todos ellos respondieron bien a la aureomicina oral con rápida mejoría al cabo de 36 a 48 horas y con una convalecencia sin complicaciones (14).

La revista americana *Science*, del 10 de junio de 1949 (15), refiere un efecto curativo enteramente nuevo e inesperado con aureomicina. Ciertos investigadores del Colegio de Medicina de la Universidad de Tennessee observaron en diversos casos de otras infecciones tratadas con aureomicina oral, una alteración en la consistencia de las heces y

una reducción de la flora bacteriana fecal que les decidió a investigar el uso de este antibiótico en las amebiasis o infecciones humanas por el protozoo parásito *Endamoeba histolytica*. Trataron satisfactoriamente un total de 14 casos, tres de los cuales los refieren con detalle, sin reaparición de los síntomas.

CLOROMICETINA

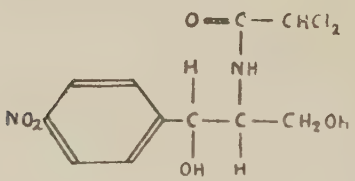
La cloromicetina, que aparece en el comercio bajo el nombre registrado de cloramphenicol, fué descubierta, en 1947, independientemente, y de manera casi simultánea, por un grupo de investigadores en la Universidad de Illinois, U. S. A. (16), y por los científicos de los Laboratorios de Investigación *Parke Davis Co.*, Detroit, Michigan, U. S. A. (17, 18). Los investigadores de Parke Davis ha llevado a cabo su fabricación, y en colaboración con las autoridades médicas han establecido su empleo en medicina clínica. La cloromicetina es un producto metabólico de una nueva especie de *Streptomyces*, el *Streptomyces Venezuelae*, aislada por Dr. Paul Burkholder, de la Universidad de Yale, partiendo de tierra originaria de cerca de Caracas (Venezuela) (19) y está presente en el filtrado de los cultivos, sumergidos aireados, de éste microorganismo.

CHLOROMYCETIN

Source:- Streptomyces venezuelae

Empirical Formula:- $C_{11}H_{12}O_5N_2Cl_2$

Structural Formula:-



La cloromicetina fué aislada de estos filtrados de cultivo por extracción con disolvente adecuado y se obtuvo finalmente en forma pura en agujas incoloras o en placas de punto de fusión 149,7-150, 7° C.

Su fórmula empírica es $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, estando presente el cloro en forma no iónica. Forma un derivado di-o-acetil. En la hidrólisis se rompe en una molécula de ácido dicloroacético y en otra, de una base ópticamente activa, $C_9H_{12}N_2O_4$. De los dos átomos de nitrógeno presentes en esta base, uno está en forma de un grupo amino primario y el segundo, como grupo nitro aromático (2); así, la cloromicetina es el primer compuesto natural que contiene un grupo nitrobenceno, hecho en si mismo casi tan importante como sus propiedades clínicas y antibióticas. La degradación de la base ópticamente activa origina formaldehido, amoníaco y p-nitrobenzaldehido indicando un p-nitrofenil-aminopropanodiol sustituido. Estos y otros hechos establecen la estructura de la cloromicetina que ha sido confirmada por síntesis. Puede verse que contiene dos átomos de carbono asimétricos, habiendo así cuatro posibles isómeros ópticos, de los cuales, el que corresponde a la fórmula proyectada D—(—) treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamida-propano-1-3-diol se ha demostrado que es idéntico en todas sus propiedades físicas, químicas y biológicas con la cloromicetina producida por fermentación (2). Los otros tres isómeros son esencialmente inactivos en el ensayo biológico. Según me ha informado la Casa Parke Davis, la cloromicetina fabricada por síntesis química es más barata que la obtenida por fermentación; es por tanto el primero y hasta el presente el único antibiótico de importancia clínica, que está siendo elaborado por métodos puramente químicos.

Los ensayos bacteriológicos *in vitro* establecieron (20) que la cloromicetina muestra, considerablemente, más actividad en cultivos en caldo frente a varios organismos Gram-negativos que frente a los Gram-positivos y a las especies ácido-resistentes. Es de 7 a 36 veces más activa que la penicilina frente a las especies Gram-negativas ensayadas, incluyendo el *Salmonella thyphosa*, pero lo es mucho menos frente al *Staphycoloccus aureus;* comparada con la estreptomicina tiene aproximadamente una décima parte de actividad frente a las clases sensibles a este último antibiotico del *Mycobacterium tuberculosis*. Parece que posee sólo un efecto pequeño sobre los protozoos incluyendo la *Endamoeba histolytica*.

Los estudios sobre la intolerancia en ratones blancos indican que la dosis máxima de cloromicetina tolerada por administración oral es de 200 mg. por kilo y la dosis letal (50 por 100), de 245 mg. por kilo (20). Los perros que recibieron cloromicetina intramuscular en dosis de 72 a 88 mg. por kilo, por día y dosis por vía oral, de 143 miligramos también por kilo diariamente, toleraron bien el antibiótico y no presentaron síntomas desfavorables (20). No se observaron ni síntomas ni signos de efectos tóxicos, atribuíbles a la cloromicetina, en

tres médicos (estadó normal) que se ofrecieron voluntarios, ni durante el tratamiento ni después, cuando se les administró cloromicetina por vía oral en dosis inicial de 1 gr. seguida de 0,2 grs. cada cuatro horas (excepto 4 a. m.) durante diez días (23). Parece ser que la cloromicetina se elimina rápidamente por la orina.

En las infecciones experimentales en animales de laboratorio, la cloromicetina es eficaz en los ratones infectados con *Vibrio comma* y *Hemophilus pertussis*. Se ha visto también que es muy activa en los ensayos sobre los embriones de pollo y sobre los ratones infectados experimentalmente con diversas rickettsias y virus incluyendo la *rickettsia pox*, el virus de la *psittacosis* y el *lymphogranuloma venereum* (20,21).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Los ensayos clínicos de la cloromicetina en enfermos humanos han dado resultados prometedores, no sólo en las enfermedades originadas por las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, sino también en aquellas en las que los agentes causales son rickettsias. Estos hallazgos clínicos los referimos a continuación al tratar de las diferentes enfermedades.

1. Gonorrea

Los investigadores clínicos americanos en Kuala Lumpur, en Malaya, han tratado con éxito 32 casos de uretritis gonorreicas por el simple procedimiento de dar a cada enfermo una dosis de 4 grs. Fué tan eficaz este tratamiento, que dos días más tarde había desaparecido todo síntoma de infección (23). Parece, por tanto, que la cloromicetina puede ser un serio competidor de la penicilina.

2. Fiebre ondulante

Han sido tratados con cloromicetina seis enfermos con fiebre ondulante activa (brucelosis), cinco, con cultivos en sangre positivos. La duración media de la fiebre después de la administración del antibiótico fué de dos a cuatro días. La droga se administró durante un período de ocho días y medio, y la dosis media total por enfermo fueron 17,5 grs. La dosis recomendada en el tratamiento de esta enfermedad dependiendo de la experiencia anterior, lo mismo que en los casos adi-

cionales, fué la administración inicial, por vía oral, de 60 mgrs. por kilo de peso; y 0,25 grs. cada tres horas después, durante siete días por lo menos, de temperatura normal.

3. INFECCIONES URINARIAS BACILARES

El efecto de la cloromicetina sobre las infecciones bacilares del aparato urinario ha sido estudiada en una cantidad limitada. En vista del efecto favorable de la cloromicetina sobre el grupo de organismos del colón, demostrado en el laboratorio, la droga fué lógicamente elegida para el ensayo clínico. En una serie de 25 enfermos que mostraban varios tipos de infección, se ha visto que la orina quedó libre de bacterias de uno a tres días, cuando se dió oralmente una dosis de 2 a 3 gramos diarios (en 2 a 4 tomas). La duración del tratamiento fué variable puesto que la causa fundamental de la infección siempre puede ser descubierta o eliminada. Hay que hacer notar sin embargo, que las infecciones debidas al *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Salmonella schottmelleri* y *Bacillus proteus vulgaris* respondieron al tratamiento con cloromicetina en esta serie de enfermos. La administración de cloromicetina se debe continuar con 0,25 grs. 3 a 4 veces diariamente, durante cinco a siete diás después que la orina esté libre del principal invasor o hasta que los procedimientos de operación hayan asegurado la localización del foco.

4. FIEBRE TIFOIDEA

Las investigaciones en Kuala Lumpur sobre la fiebre de los ríos japoneses a la que nos referiremos más tarde, representan una oportunidad para ensayar la eficacia de la cloromicetina en el tratamiento del tipo agudo de la fiebre tifoidea que se presenta frecuentemente en aquel lugar. Se seleccionaron 10 casos para el tratamiento, sirviendo como controles no tratados 8 casos. El diagnóstico se confirmó por los cultivos, encontrándolos positivos para el *Salmonella typhosa* antes de comenzar con la terapeútica de la cloromicetina. El antibiótico se administró por vía oral en una dosis de 50 mg. por kilo de peso, seguido de 0,25 grs. cada dos horas antes de que la temperatura vuelva a la normalidad y luego se repitió la misma dosis en intervalos de tres a cuatro horas durante los cinco días siguientes. La dosis total administrada fué 19,1 grs. por enfermo en un período de 8,1 días (valores medios).

No se ha demostrado toxicidad clínicamente. Resumiendo, se puede decir que la mejora del estado general y la disminución de la toxicidad generalmente se notan después de veinticuatro horas de comenzado el tratamiento. La temperatura desciende a la normal a los cuatro días y, aunque a veces ocurren recaídas, responden prontamente a una segunda administración de la droga (24, 25, 26).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE RICKETTSIAS Y VIRUS

1. Fiebre de los ríos japoneses o Kedani

La fiebre de los ríos japoneses es un tifus causado por una rickettsia, transportada por un ácaro, designada como *Rickettsia tsutsugamushi* o como *Rickettsia orientalis*. Durante la reciente guerra japonesa esta enfermedad originó 25.000 casos entre ingleses y americanos, y al final de la guerra no se había encontrado un tratamiento eficaz. En marzo de 1948 una Unidad de la Investigación de la Armada Norteamericana, en colaboración con el Instituto de Investigación Médica en Kuala Lumpur, Malaya, investigó las posibilidades de emplear cloromicetina para su tratamiento obteniendo resultados verdaderamente teatrales (23, 27). Actualmente se han tratado 90 casos, todos con éxito, administrándose la cloromicetina por vía oral en tabletas o cápsulas. Puesto que en los casos no tratados la muerte puede presentarse del día veinte de la fiebre en adelante, se comprenderá la importancia de un diagnóstico rápido. Sin embargo, algunos de los primeros cuarenta casos se trataron al octavo día, y un caso notable, el 31, al noveno día. En los casos tratados las temperaturas han alcanzado la normalidad dos días después de comenzar el tratamiento, desapareciendo la toxicidad y comenzando la convalecencia. Esto está en tan marcado contraste con la conocida gravedad de la enfermedad en los casos no tratados, especialmente a los quince días (o más) de la fiebre, con la toxicidad aguda y la posibilidad de graves complicaciones que afectan a los pulmones y al sistema nervioso, que se puede comprender la indicación hecha por uno de los investigadores en una carta a un colega mío: «Se puede dar pocas veces una prueba tan clara y teatral de un éxito como el que nosotros hemos tenido en la terapeútica de esta enfermedad, particularmente rebelde».

La cloromicetina empleada en el tratamiento de los casos primarios fué producida por fermentación, pero se obtuvieron iguales resultados satisfactorios más tarde empleando la cloromicetina sintética (28).

2. TIFUS EXANTEMÁTICO

El primer ensayo clínico de la cloromicetina sobre el tifus exantemático se llevó a cabo en 22 casos que se presentaron en una epidemia de esta enfermedad en el Departamento de La Paz, Bolivia, durante el año 1947 (29, 30). Cincuenta casos no tratados de tifus, de los que murieron 14, sirvieron como controles. Los resultados obtenidos confirman los encontrados previamente en los animales de experimentación. El efecto favorable del tratamiento con cloromicetina aparece rápidamente y por lo general se presenta la convalecencia después de tres días. Todos tuvieron una mejoría rápida y se les sometió a una dosis adecuada durante varios meses. Ninguno presentó recaída en la enfermedad. No se observaron reacciones tóxicas ni signos de intolerancia en esta serie, y el cuadro hemático no varió fuera de los límites del error para la determinación del campo. Se empleó tanto la administración por vía oral como la intravenosa. En una segunda serie de ensayos llevados a cabo en 1948 fueron tratados cinco enfermos con éxito, tres de ellos fueron adultos en los que el agente etiológico fué el *Rickettsia prowazeki*, y dos de ellos niños (31). Los hallazgos serológicos permitieron identificar previamente una fiebre epidémica en un niño *(R. prowazeki)* y en el otro endémica o murina *(R. mooseri)*. Se hicieron los ensayos de Weil-Felix, los de fijación del complemento específico y de aglutinación durante las series. Fundándose en ésto y en la experiencia subsiguiente se recomienda que la dosis inicial sea aproximadamente 60 mgrs., por kilo de peso, seguida de 0,25 grs. cada tres horas hasta que el enfermo no tenga fiebre. Los jóvenes pueden necesitar cantidades algo más altas que las determinadas por la relación proporcional peso dosis.

3. FIEBRE PURPÚREA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

Esta rickettsiosis se presenta en dos formas. En las Montañas Rocosas, en el Oeste de los Estados Unidos, es el agente transmisor corriente el *Dermacentor andersoni*. La forma del Este es endémica en Maryland donde el agente transmisor es el *Dermacentor variabilis*. El *Demacentroxenus rickettsi* es el agente causal en ambos tipos. Se trataron quince enfermos que sufrían de la fiebre de las montañas rocosas, tipo del Este, confirmada por los métodos diagnósticos de laboratorio (32). La dosis inicial de cloromicetina fué grande, 75 miligramos por kilo de peso, administrándose por vía oral en dos o tres

veces con una hora de intervalo. Después, cada tres horas por el día y la noche se les dió 0,25 grs. en diez casos, que comprendían niños menores de diez y seis años. A los enfermos más viejos se les administró 0,5 grs. Se curó la fiebre característica de esta enfermedad y las temperaturas bajaron a lo normal en un período medio de 2,2 días después de comenzar el tratamiento. No hubo recaída cuando el tratamiento fué discontinuo después de veinticuatro horas de temperatura normal. En estos enfermos no se presentó toxicidad o muy pequeña. El único caso de vómito que apareció fué persistente y se sospecha que fué más bien de origen psicosomático. No hubo tampoco diarrea, ictericia ni albuminuria importante.

4. Neumonía atípica primaria

Algunos autores creen que la neumonía atípica primaria es originada por un virus, aunque esta opinión no es universalmente aceptada. El empleo con éxito de la cloromicetina en unos pocos casos de neumonía atípica primaria indica que puede tener una acción terapeútica favorable en esta enfermedad. La dosis de ensayo fué 0,5 grs., cáda dos o tres horas, hasta 3 grs. dados por vía oral y luego 0,5 grs. cuatro veces diarias. La temperatura se normaliza de 36 a 48 horas. El tratamiento tiene que continuarse probablemente de tres a cinco días después del período febril para evitar la recaída.

Aunque pueda parecer imprudente he intentado fijar la importancia futura de la aureomicina y cloromicetina en relación a los otros dos antibióticos de importancia clínica probada, es decir, penicilina y estreptomicina. Al hacerlo se debe recordar que la cloromicetina tiene sobre los otros antibióticos la ventaja enorme de poder producirse por síntesis química, rápida y económicamente. Debido a este hecho y también porque, a diferencia de la penicilina, se administra de manera preferente por vía oral, la posición suprema que la penicilina había tenido en el tratamiento de las infecciones bacterianas parece que se tambalea. Este desplazamiento no es probablemente tan serio en lo que se relaciona con muchas infecciones estreptocócicas y estafilocócicas pero si lo es respecto a otras, tales como la gonorrea. En el tratamiento de muchas infecciones Gram-negativas, particularmente en las infecciones del aparato urinario y en la fiebre tifoidea, ambas, la cloromicetina y aureomicina, pueden desplazar a la estreptomicina aunque nada más sea por la razón de que las bacterias no se hacen resistentes a ellas *in vivo*, como a menudo lo hacen a la estreptomicina. Por otra parte,

ni la aureomicina ni la cloromicetina parece que ofrecen esperanza alguna para el tratamiento de la tuberculosis. En el tratamiento de las infecciones de rickettsias y virus, en las que la penicilina y la estreptomicina son completamente ineficaces, la aureomicina y cloromicetina ofrecen esperanzas innegables frente a la ineficacia de los agentes quimioterápicos. Si la cloromicetina y aureomicina son opuestas o se complementan una con otra, solamente lo puede decir el futuro, pero parece ser que las ventajas están a favor de la cloromicetina ya que la aureomicina tiene una fórmula mucho más compleja químicamente y, por tanto, tendrá más dificultades y será más costosa su producción por síntesis química.

BIBLIOGRAFIA

1. CLUTTERBUCK, P. W., MUKHOPADHYAY, S. L., OXFORD, A. E. & RAISTRICK, H. 1940. *Biochem. J. 34*, 664.
2. CONTROULIS, J., REBSTOCK, M. C. & CROOKS, H. M. 1949. *Amer. Chem. Soc. Meeting, Div. Med. Chem.* San Francisco, 29 March, Communication v.
3. CLUTTERBUCK, P. W., KOERBER, W. & RAISTRICK, H. 1937. *Biochem. J. 31*, 1.089.
4. CALAM, C. T., CLUTTERBUCK, P. W., OXFORD, A. E. & RAISTRICK, H. 1939. *Biochem. J. 33*, 579.
5. CALAM, C. T., CLUTTERBUCK, P. W., OXFORD, A. E. & RAISTRICK, H. 1947. *Biochem. J. 41*, 458.
6. OXFORD, A. E., RAISTRICK, H. & SIMONART, P. 1939. *Biochem. J. 33*, 240.
7. GROVE, J. F. & MCGOWAN, J. C. 1947. *Nature, 160*, 574.
8. STICKINGS, C. E. 1949. *Biochem. J. 44*, Proc. XXIII.
9. HETHERINGTON, A. C. & RAISTRICK, H. 1931. *Phil. Trans. Roy. Soc.* B. *220*, 209.
10. NISHIKAWA, H. 1936. *Bull. Agric. Chem. Soc. Japan. 12*, no. 5, 1.
11. NISHIKAWA, H. 1937. *Bull. Agric. Chem. Soc. Japan. 13*, no. 1, 1.
12. NISHIKAWA, H. 1939. *Acta Phytochim. Japan, 11*, 167.
13. OXFORD, A. E. & RAISTRICK, H. 1932. *Biochem. J. 26*, 1.902.
14. DUGGAR, B. M. *et al.* 1948. *Annals of New York Acad. Sci. 51*, Art. 2, 175-342.
15. MCVAY, L. V., LAIRD, R. L. & SPRUNT, D. H. 10 de Junio 1949. *Science, 109.*
16. GOTTLIEB, D., BHATTACHARYYA, P. K., ANDERSON, H. W. & CARTER, H. E. 1948. *J. Bact. 55*, 409.
17. EHRLICH, J., BARTZ, Q. R., SMITH, R. M., JOSLYN, D. A. & BURKHOLDER, P. R. 1947. *Science, 106*, 417.
18. BARTZ, Q. R. 1948. *J. Biol. Chem. 172*, 445.
19. EHRLICH, J, GOTTLIEB, D., BURKHOLDER, P. R., ANDERSON, L. E. & PRIDHAM, T. G. 1948. *J. Bact. 56*, 467.

20. SMITH, R. M., JOSLYN, D. A., GRUHZIT, O. M., MCLEAN, I. W., PENNER, M. A. & EHRLICH, J. 1948. *J. Bact. 55*, 425.
21. SMADEL, J. E. & JACKSON, E. B. 1947. *Science, 106*, 418.
22. LEY, H. L., SMADEL, J. E. & CROCKER, T. A. 1948. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 68*, 9.
23. COLONIAL RESEARCH, 1948-49. Command Paper No. 7.739, p. 81-84. H. M. Stationery Office, London.
24. COOK, A. T. & MARMION, D. E. 1949. *Lancet, 257*, 975.
25. MURGATROYD, F. 1949. *Brit. Med. J.* i, 851.
26. WOODWARD, T. E., SMADEL, J. E., LEY, H. L., GREEN, R. & MANKIKAR, D. S. 1948. *Ann. Int. Med. 29*, 131.
27. SMADEL, J. E., WOODWARD, T. E., LEY, H. L., PHILIP, C. B., TRAUB, R., LEWTHWAITE, R. & SAVOOR, S. R. 1948. *Science, 108*, 160.
28. SMADEL, J. E., JACKSON, E. B., LEY, H. L. & LEWTHWAITE, R. 1949. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 70*, 191.
29. PAYNE, E. H., SHARP, E. A. & KNAUDT, J. A. 1948. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 42*, 163.
30. PAYNE, E. H., KNAUDT, J. A. & PALACIOS, S. 1948. *J. Trop. Med. & Hyg. 51*, 68.
31. SMADEL, J. E., LEON, A. P., LEY, H. L. & VARELA, C. 1948. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 68*, 13.
32. PINCOFFS, M. C., GUY, E. G., LISTER, L. M., WOODWARD, T. E. & SMADEL, J. E. 1948. *Ann. Int. Med. 29*, 656.

INFORMACION

V CONGRESO INTERNACIONAL DE MICROBIOLOGIA

Río de Janeiro, 17-24 de Agosto de 1950

Bajo el patronato de

S. E. el General Eurico Gaspar Dutra

Presidente de la República del Brasil

(Primer boletín)

PRESIDENTES HONORARIOS

Prof. Jules Bordet.
Dr. Thomas M. Rivers.
Dr. Thorvald Madsen.
Prof. Henrique de Beaurepaire Rohan Aragao.

COMITÉ EJECUTIVO

Presidente: Prof. Olympio da Fonseca, filho.
Vicepresidente Primero: Dr. H. C. de Souza-Araujo.
Vicepresidente Segundo: Dr. Genesio Pacheco.
Secretario General: Dr. Joaquín Travassos.
Secretario: Dr. Helio Gelli Pereira.
Tesorero: Dr. Cassio Miranda.

COMITÉ DE HONOR

Su Eminencia Monseñor Jayme de Barros Camara, Cardenal Arzobispo de Río de Janeiro.
Su Excelencia el profesor Clemente Mariani Bittencourt, Ministro de Educación y de Sanidad.
Su Excelencia el doctor Raul Fernandes, Ministro de Asuntos Exteriores.

Su Excelencia el doctor Adroaldo Mesquita da Costa, Ministro de Justicia y del Interior.
Su Excelencia el general de división Canrobert Pereira da Costa, Ministro de la Guerra.
Su Excelencia el almirante de escuadra, Sylvio de Noroha, Ministro de Marina.
Su Excelencia el teniente brigadier, Armando Trompowski, Ministro del Aire.
Su Excelencia el profesor Daniel de Carvalho, Ministro de Agricultura.
Su Excelencia el doctor Guilherme da Silveira, Ministro de Hacienda.
Su Excelencia el doctor Clovis Pestana, Ministro de Transportes y Obras Públicas.
Su Excelencia el profesor Honorio Monteiro, Ministro de Trabajo, de Industria y del Comercio.
Su Excelencia el general de división Angelo Mendes de Moraes, Prefecto del Distrito Federal.
Su Excelencia el profesor Pedro Calmon, Rector de la Universidad del Brasil.
Su Excelencia el profesor Thomaz Rocha Lagoa, Rector de la Universidad Rural.
Su Excelencia el Muy Reverendo Padre Paulo Bannwarth, Rector de la Universidad Católica Pontificia, de Río de Janeiro.
Su Excelencia el profesor Heitor Praguer Fróes, director general del Departamento Nacional de Sanidad.

Secretariado General.

Instituto Oswaldo Cruz, Manguinhos. Caixa Postal, 926. Río de Janeiro, Brasil.

En el IV Congreso Internacional de Microbiología, de Copenhague, fué aceptada la invitación hecha por la Delegación del Brasil a la Asociación Internacional de Microbiólogos para que ésta celebrase en Río de Janeiro el V Congreso Internacional de la especialidad. Trazadas ya las líneas generales del Congreso, transcribimos a continuación el Reglamento provisional del mismo y el programa de trabajo de las Secciones (*).

REGLAMENTO PROVISIONAL

1. El Congreso será inaugurado el jueves 17 de agosto de 1950, teniendo lugar la clausura, el jueves siguiente, 24 de agosto.

(*) Un avance de este programa ha sido dado en el n.º 1, vol. II de MICROBIOLOGÍA ESPAÑOLA.

2. La Secretaría funcionará, hasta la inauguración del Congreso, en el «Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal, 926, Río de Janeiro, Brasil».

3. Todas las personas interesadas por la Microbiología podrán inscribirse como Miembros del Congreso, mediante el abono de una cuota de 10 dólares o de 200 cruzeiros.

4. Los familiares o colaboradores de los Miembros del Congreso podrán inscribirse como adheridos al Congreso, mediante el pago de una cuota de 5 dólares o de 100 cruzeiros.

5. Los miembros de los Comités y Subcomités del Congreso, los delegados del Gobierno o instituciones científicas, así como sus familiares y colaboradores que les acompañen, no tendrán que pagar cuota alguna.

6. Las tarjetas de inscripción de Miembros y de Adheridos, así como los Boletines del Congreso, serán remitidos o enviados a las personas inscritas, tan pronto como se haya recibido el importe de su cuota.

7. Habrá dos Sesiones plenarias, la de apertura, el 17 de agosto, y la de clausura, el 24 de agosto. En el curso de estas Sesiones harán uso de la palabra solamente las personas designadas por el Comité Organizador o por el Comité Internacional Permanente de Organización del Congreso.

8. Se celebrarán todos los días sesiones ordinarias de Secciones, de comités y, si hubiera lugar, otras reuniones que el Comité organizador o el Comité Internacional Permanente para la Organización del Congreso decidieran celebrar.

9. Durante el Congreso tendrá lugar un programa de conferencias, visitas y excursiones.

10. No regirá idioma oficial, siendo publicados los trabajos dentro de los posible, en el idioma original, con resúmenes en portugués, francés, inglés y alemán.

11. Los trabajos presentados a las sesiones de las Secciones, no deberán sobrepasar las mil palabras o, poco más o menos, dos páginas impresas. Los resúmenes de estos trabajos deberán enviarse al Secretario general antes del 31 de mayo.

12. Los oradores dispondrán de quince minutos para la lectura de las comunicaciones y de cinco minutos para la discusión o contestación.

SECCIONES Y TEMAS

1.ª Sección — *Microbiología general.*

Organizador — José de Moura Moniz.
Rua D. Mariana, 219, Botafogo.—Río de Janeiro. D. F.

1.—Morfología de los microorganismos. Citología y microscopía electrónica de los microorganismos.
2.—Química y fisiología de los microorganismos. Factores de crecimiento.
3.—Variación, mutación y genética de los microorganismos.
4.—Antibióticos y agentes quimioterapeúticos: su mecanismo de acción.
5.—Microorganismos libres.

2.ª Sección — *Bacteriología médica y veterinaria.*

1.ª Subsección — *Bacteriología médica.*

Organizador — Luiz Salles Gómez.
Instituto Adolpho Lutz. Avenida Dr. Arnaldo. Sao Paulo,—Estado de Sao Paulo.

2.ª Subsección — *Bacteriología veterinaria.*

Organizador — Adolfo Martins Penha.
Instituto Biológico de Defesa Agrícola e Animal, Av. Rodrigues Alves, S. Paulo.—Estado de Sao Paulo.

1.—Bacterias piógenas. Mastitis.
2.—Clasificación de micobacterias. Tuberculosis. BCG. Lepra.
3.—Brucelosis.
4.—Salmonelosis.
5.—Anaerobios patógenos.
6.—Espiroquetas. Treponemas: sífilis, pian, caratés (pinta). Borrelias. Leptospiras.

3.ª Sección — *Virus y enfermedades virosicas.*

Organizador — José Guilherme Lacorte.
Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal, 926, Río de Janeiro.—D. F.

1.—Virus neurótropos.
2.—Gripe y otras enfermedades virosicas del aparato respiratorio.
3.—Fiebre amarilla.
4.—Virus aftosos.
5.—Virus vegetales.
6.—Bacteriófagos.

4.ª Sección — Rickettsias y rickettsiosis.

Organizador — Octavio Coelho de Magalhaes.
Fac. de Medicina Universidade de Minas Gerais, R. do Chumbo, 570, B. Horizonte.—Minas Gerais.

1.—Rickettsiosis humanas y animales.
2.—Vectores de las rickettsiosis.
3.—Vacunación contra las rickettsiosis.

5.ª Sección — *Micología humana y veterinaria.*

Organizador — A. E. de Arêa Leão.
Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal, 926.—Río de Janeiro-D. F.

1.—Micosis pulmonares.
2.—Linfogranulomatosis blastomycoides.
3.—Alergia en las micosis.

6.ª Sección — *Protozoología médica y veterinaria.*

Organizador — Julio Muniz.
Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal, 926.—Río de Janeiro. D. F.

1.—Tripanosomiasis. Enfermedad de Chagas.
2.—Amebiasis.
3.—Leishmaniosis.
4.—Plasmodiums. Ciclo exo-eritrocítico.
5.—Piroplasmosis.

7.ª Sección — *Enfermedades microbianas de las plantas.*

Organizador — Agesiláu Bittancourt.
Instituto Biológico de Defesa Agrícola e Animal, Caixa Postal, 2.821, S. Paulo.-Estado de S. Paulo.

1.—Tumores bacterianos.
2.—Simbiontes y parásitos de las raíces.
3.—Microorganismos que atacan a la madera.
4.—Enfermedades de las plantas cultivadas en los países cálidos.
5.—Inmunidad en las plantas.

8.ª Sección — *Microbiología del agua, de las alcantarillas y del suelo.*

1.ª Sub-Sección — *Microbiología del agua y las alcantarillas.*

Organizador — Lucas Assumpção.
Faculdade de Higiene e Saúde Pública, Avenida Dr. Arnaldo, S. Paulo.—Estado de S. Paulo.

1.—Bacterias del grupo *coli-aerogenes.*
2.—Purificación y depuración de aguas.

2.ª Subsección — *Microbiología del suelo.*

Organizador — Alvaro Barcelos Fagundes.
Instituto de Pesquisas Agronômicas, Estrada Río-Sao Paulo, Km. 47-Est. do Río de Janeiro

1.—Microorganismos del suelo.
2.—Fijación del nitrógeno.
3.—Factores que influyen sobre la población microbiana del suelo.

9.ª Sección — *Microbiología industrial.*

Organizador — Oswaldo Cruz, Filho.
Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal, 926.—Río de Janeiro. D. F.

1.—Intoxicaciones alimenticias de origen microbiano.
2.—Microbiología de los productos lácteos.

3.—Digestión de la celulosa.
4.—Utilización de los microorganismos en la nutrición del hombre y de los animales.
5.—Producción de substancias químicas por fermentación.

10.ª Sección — *Resistencia y alergia.*

Organizador — Otto Bier.
Instituto Biológico de Defesa Agrícola e Animal, Caixa Postal, 2.821, S. Paulo.—Est. de S. Paulo.

1.—Mecanismo de la infección y de la inmunidad.
2.—Resistencia inespecífica.
3.—Estudios físicos y químicos sobre los antígenos y los anticuerpos.
4.—Reacción antígeno-anticuerpo.
5.—Hipersensibilidad celular.

11.ª Sección — *Clasificación y nomenclatura de los microorganismos.*

1.ª Subsección — *Clasificación y nomenclatura de los virus.*
2.ª Subsección — *Clasificación y nomenclatura de las bacterias.*
3.ª Subsección — *Clasificación y nomenclatura de los hongos.*
4.ª Subsección — *Clasificación y nomenclatura de los protozoarios.*

Pueden ser presentados al Congreso, asimismo, trabajos sobre temas microbiológicos no incluídos en este programa.

VII CONGRESO INTERNACIONAL DE BOTANICA

Estocolmo 12 - 20 de julio de 1950.

A continuación damos las quince Secciones de que constará este Congreso, y el temario de aquellas que consideramos de interés para nuestros lectores.

SECCIONES

AGR Botánica Agrícola.
CYT Citología.
EXE Ecología experimental.
EXT Taxonomía experimental.
FOB Botánica forestal.
GEN Genética.
MOR Morfología y Anatomía.
MYC Micología y Bacteriología.
NOM Nomenclatura.
PB Paleobotánica.
PHG Fitogeografía (con Ecología comparada).
PHP Fitopatología.
PHYS Fisiología vegetal.
TCR Taxonomía (Criptógramas.)
TPH Taxonomía (Fanerógamas).

AGR
1) Problemas Microbiológicos.
2) Oligoelementos.
3) Origen y evolución de las plantas cultivadas, centros genéticos, diferenciación y síntesis.—Reunión conjunta con CYT, EXT y GEN.
4) Biología de las malas hierbas y lucha contra ellas.
5) Biología de las flores en las leguminosas.
6) Problemas generales de los virus.—Reunión conjunta con PHP.
7) Problemas de resistencia desde el punto de vista genético y fitopatológico.—Temas generales.—Reunión conjunta con PHP.
8) Inmunidad y resistencia producidas por reacciones de hipersensibilidad.—Reunión conjunta con PHP.
9) Sesiones libres.

CYT
1) Estructura y comportamiento de los cromosomas en la mitosis y meiosis.
2) Poliploidía inducida y natural.—Reunión conjunta con EXT, GEN y TPH.
3) Diferencias inducidas y espontáneas en la estructura los cromosomas.—Reunión conjunta con GEN.
4) Citología de los organismos inferiores, protistos, algas, hongos.
5) Influencias experimentales sobre mitosis y crosomas.
6) Problemas de la mutación.—Reunión conjunta con GEN.
7) Citoplasma, plastidios, condriosomas.
8) Origen y evolución de las plantas cultivadas, centros genéticos, diferenciación y síntesis.—Reunión conjunta con AGR, EXT y GEN.
9) Las unidades taxomónicas en relación con la Citogenética y Genecología.—Reunión conjunta con EXT, GEN, TPH.
10) Sesiones libres.

Exhibición de preparaciones microcópicas. Quienes piensen efectuar exhibiciones deben indicar al Secretario general, antes del 1.º de mayo de 1950, el número de microscopios que precisen.

FOB
1) Problemas de repoblación forestal.
2) Micorrizas y fenómenos relacionados.—Reunión conjunta con MYC.
3) Problemas de ecología forestal.—Reunión conjunta con EXE.
4) Tipos forestales.—Reunión conjunta con EXE.
5) Ataques por hongos a especies forestales.—Reunión conjunta con PHP.
6) Los hongos de la putrefacción y daños que producen.
7) Problemas de la Genética forestal.—Reunión conjunta con GEN.
8) El problema del origen.

MYC
1) Significación de las vitaminas y sustancias análogas, para los hongos.
2) Antibióticos.
3) Genética de hongos.—Reunión conjunta con GEN.
4) Filogenia y sistemática de los Basidiomicetos.—Reunión conjunta con TCR.

5) Micorrizas y fenómenos relacionados.—Reunión conjunta con FOB.
6) Sesiones libres.

PHP
1) Problemas de resistencia desde el punto de vista genético y fitopatológico. — Temas generales. — Reunión conjunta con AGR.
2) Inmunidad y resistencia originadas por reacciones de hipersensibilidad.— Reunión conjunta con AGR.
3) Adaptación de los fitopatógenos a las distintas plantas huéspedes.
4) Problemas generales de los virus.—Reunión conjunta con AGR.
5) Virio-serología y transmisión de virus.
6) Factores que afectan a las enfermedades epifíticas.
7) La enfermedad epifítica en la *Zostera marina.*
8) Ataques por hongos a especies forestales.—Reunión conjunta con FOB.
9) Sesiones libres.

PHYS
1) La fisiología del protoplasma. Absorción y migración de sales y agua.
2) Fotosíntesis y procesos relacionados.
3) Respiración y fermentación.
4) Procesos de crecimiento.

Paralelamente a este programa, hay otro de excursiones, ya trazado en principio. Para toda clase de informes, dirigirse al Secretario general, Dr. Ewert Aberg, Uppsala, 7. Suecia.

ACTAS DE LA SOCIEDAD

MADRID

ACTA DE LA SESION CELEBRADA EL DIA 10 DE OCTUBRE DE 1949

Bajo la presidencia de D. Juan Marcilla, se celebró la reunión de la Sección de Madrid, de esta Sociedad, a las veinte horas del día 10 de octubre de 1949, en el local del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, sito en Medinaceli, 4.

Se lee el acta de la Sesión anterior, que es aprobada. Secomunica a los socios la nota de los acuerdos tomados por la Directiva en la reunión celebrada por la misma, una hora antes, que son ratificados por unanimidad. Son admitidos como Socios, el Instituto Provincial de Sanidad de Pontevedra y D. Tomás Harguindey, Director de la Estación Sanitaria del Puerto de Vigo, presentados ambos por D. Juan M. Remis y D. Ricardo Salaya.

El Secretario leyó el texto de un trabajo del P. Palacios de Borao, sobre estructuras observadas en rhizobium mediante el microscopio electrónico. Como no figuraban las fotografías originales, se acordó aplazar la discusión para la reunión próxima, sin perjuicio de que el trabajo se publicase en la revista de la Asociación.

El profesor Socías Amorós, presentó un trabajo sobre observaciones de transformación de un hongo en bacteria. Resaltó la extrañeza de los fenómenos observados por el durante varios años y el grado de regularidad que había logrado en su repetición, poniendo a disposición de los socios, las estirpes y medios de trabajo por él utilizados, para llegar a una mayor garantía en la interpretación de los fenómenos observados, mediante la multiplicación de observadores, ambiente y base estadística. Diversos socios hicieron uso de la palabra para manifestar que la reunión se daba por enterada de las experiencias del profesor Socías, pero que, al introducir ideas completamente distintas a las admitidas en la biología actual, sólo cabía esperar a que trabajos posteriores confirmasen o rechazasen la interpretación dada por el autor.

Sin más asuntos, se levanta la reunión, de la que certifico, como Secretario de la Sociedad, en Madrid, a diez de octubre de 1949.

ACTA DE LA SESION CELEBRADA EL DIA 10 DE NOVIEMBRE DE 1949.

Bajo la presidencia de D. Juan Marcilla, se celebró la reunión de esta Sección de Madrid, a las veinte horas del día 10 de noviembre de 1949, en el local del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, sito en Medinaceli, 4.

Es aprobada el acta de la Sesión anterior. Son admitidos como nuevos socios D. Antonio Nadal-Valldaura, Médico Odontólogo, de Barcelona, presentado por el P. Puiggros, S. J. y D. B. Oliver Suñé, y D. Manuel Rodrigo Abad, Médico, de Madrid, presentado por D. Florencio Bustinza y D. Lorenzo Vilas.

El Presidente da cuenta de las gestiones en curso para la participación española en el V Congreso Internacional de Microbiología, que se reunirá, en Río de Janeiro, el año próximo. Seguidamente, da lectura a una comunicación suya sobre «La síntesis y el metabolismo del ácido nicotínico en ciertas levaduras de los gérmenes *Torulopsis y Candida*».

A continuación D. Arnaldo Socías, lee su trabajo «Sobre la colonia gelatinosa del *Pseudomonas Aeruginosa*».

Sin más asuntos que tratar, se levanta la sesión, de la que certifico en Madrid, fecha ut supra.—EL SECRETARIO.

BIBLIOGRAFIA

J. W. Foster: *Chemical activities of fungi.*—Academic Press, New York, 1949. XVIII + 648 págs.

El público que utiliza los antibióticos, no sospecha el fabuloso trabajo científico que se verifica hasta que se investiga y «pone a punto» uno que sea útil. Las palabras de Mr. Coghill, pronunciadas cuando recibía en Saint Louis un premio de la *Am. Chem. Soc. (Chem. Eng. News,* 1949, 27, 2994), aclaran demás, que el factor suerte decide el éxito de los trabajos, porque debiendo reunir el producto una larga serie de condiciones, cuando no salva una prueba, se ha perdido todo el trabajo anterior.

Pero, si para la utilidad pública inmediata, se pierden muchas de esas horas de trabajo, al fracasar la aplicación de la mayoría de los antibióticos ensayados, no sucede lo mismo para el adelante de la ciencia biológica. Lo que fué campo de estudio de pocos, con avance lento cuando sólo tenía interés científico, pasó a ser mina de ciencia aplicada al adquirir estímulo lucrativo, empleándose nutridos equipos de sondeo y avance en todas las capas y direcciones. El conocimiento de las actividades químicas de los hongos, ha sido uno de los más beneficiados.

Un número aceleradamente creciente de publicaciones, ha despertado el interés de muchos investigadores, ha canalizado la vocación de otros, y ha entretenido la curiosidad de los científicos en general; en cambio, ha dificultado la tarea formativa de los principiantes, porque la adquisición de un criterio correcto y eficaz es cada día más larga y costosa.

A remediar este último punto, ha venido, con gran acierto, el libro de J. W. Foster, escrito para centrar la materia, en forma de texto universitario, siendo el primero de esta índole que nosotros conocemos. Los títulos de los capítulos son: 1, Introducción, historia, perspectiva; 2, Metodología del metabolismo de hongos; 3, Composición química del micelio de hongos; 4, Consideraciones generales acerca del metabolismo de los hongos; 5, Variación natural; 6, Mutaciones, genética fisiológica y síntesis bioquímicas; 7, Los oligoelementos en la nutri-

ción de los hongos; 8, Producción de ácido láctico por hongos; 9, Fermentación alcohólica causada por mohos; 10, Metabolismo del ácido oxálico; 11, Acido fumárico y otros ácidos dicarboxílicos con cadena C_4; 12, Acido cítrico; 13, Acido itacónico; 14, Acido kójico; 15, Acido glucónico y otros ácidos procedentes de azúcares; 16, Glúcidos producidos por hongos; 17, Metabolismo nitrogenado de los hongos; 18, Otras transformaciones efectuadas por los hongos; 19, Aspectos microbiológicos de la penicilina.

Son más de 600 páginas de síntesis utilísima, con la bibliografía fundamental dispuesta al final de cada capítulo.—L. VILAS.

EDWARD A. STEINHAUS: *Principles of Insect Pathology.*—Mc. Graw-Hill Book C.º, Inc. New York, 1949. XII + 757 págs.

Esta entomopatología nos proporciona una ordenación de los microorganismos poco frecuente, ya que no es fácil hallar trabajos en que se agrupe a los gérmenes atendiendo al carácter de ser patógenos para los insectos. Y sin embargo, parece muy conveniente para los microbiólogos, que se multipliquen estas obras especializadas, porque tienen la virtud de recordar lo que se ha logrado en un campo de aplicación, y, sobre todo, de marcar rutas hacia la zona inexplorada, partiendo de la visión completa de lo conocido, de la noticia de los atisbos y del relato de los fracasos. Este relato de los fracasos es sumamente aleccionador en la materia que nos ocupa, porque se exageró en tiempos pasados, el valor práctico alcanzado en la lucha microbiológica contra los insectos dañinos; en la lucha natural de los seres, este ataque microbiano es uno de los procesos que impiden la difusión ilimitada de los insectos, pero, el hombre no conoce perfectamente todos los factores que intervienen y no ha logrado igualar el éxito de la naturaleza.

Hay mucho que trabajar, pues, antes de que la Microbiología sea un factor importante entre los utilizables para combatir las plagas de insectos. Esto realza la importancia del presente libro para los que tienen vocación fitopatológica («anti-insecto»), sin que pierda nada de interés para los entomólogos y los que explotan a los insectos («pro-insecto»).

Los títulos de los capítulos, son éstos: 1, Introducción; 2, Daños mecánicos, físicos y químicos; 3, Enfermedades de la nutrición y del metabolismo; 4, Microbios extracelulares de los microbios sanos; 5, Microbios intracelulares; 6, Infección y epizootiología; 7, Resistencia e inmunidad; 8, Síntomas y patología; 9, Infecciones causadas por

bacterias; 10, Infecciones causadas por hongos; 11, Infecciones causadas por virus; 12, Infecciones causadas por protozoos; 13, Infecciones causadas por nemátodos; 14, Patología entomológica aplicada y lucha biológica contra los insectos.Indice de autores y de materias.

L. Vilas.

Fourth International Congress for Microbiology. Report of Proceedings. Rosenkilde and Bagger. Copenhague, 1949. 650 págs.

Recibidas recientemente estas Actas, creemos de interés dar una breve noticia acerca de ellas.

Tras unas primeras páginas dedicadas a cargos, organización, actos diversos y recepciones, se recogen en el volumen las cuatro conferencias pronunciadas en las Sesiones plenarias: C. H. Werkman, Asimilación heterotrófica del dióxido de carbono; F. C. Bawden: Algunos aspectos y limitaciones de los últimos trábajos sobre virus vegetales; S. A. Waksman: Antibióticos y vida; O. Winge: La levadura en la moderna Genética.

A continuación se incluyen los resúmenes de las comunicaciones presentadas, entre las cuales se encuentran las siguientes de autores españoles (miembros de la Sociedad):

Bustinza, F. y Caballero, A.: Ensayos preliminares en el estudio de la influencia de los antibióticos, sobre la germinación de semillas; Gastón de Iriarte, E.: Vacunoterapia de la tuberculosis experimental; Ibáñez, R. y Martínez Mata, J.: El antígeno capsular de los microorganismos del género *Brucella*; Marcilla, J.: Nuevas materias primas para la producción de levaduras-pienso; Nájera, L.: Acción *in vitro* e *in vivo*, de la penicilina sobre la *Spirochaeta hispánica*; Sanz Ibáñez, J.: Poliomielitis.

Una parte final recoge las actividades de la Comisión organizadora y Comité de Nomenclatura, el Código internacional de Nomenclatura Bacteriana, etc., terminando con una lista alfabética de Miembros del Congreso y otra de cuantos tuvieron intervenciones en las reuniones celebradas.

REVISTAS

Continuamos la publicación sistemática, por orden cronológico de los títulos de los trabajos que han aparecido en los últimos años en las principales revistas microbiológicas. Ello permite una fácil orientación dentro del panorama internacional de la especialidad.

Con la lista del presente número terminamos el índice de los títulos correspondientes a la Revista *Journal of Bacteriology*, desde julio de 1942 hasta diciembre de 1948. que nosotros hemos publicado, distribuídos de la siguiente manera:

Desde	julio de 1942	hasta	junio de 1944,	en el	vol. I, n.º 3-4.
»	julio de 1944	»	junio de 1945,	»	vol. II, n.º 1.
»	julio de 1945	»	diciembre de 1946,	»	vol. II, n.º 2.
»	diciembre de 1946	»	diciembre de 1948.	»	vol. II, n.º 3-4.

Las iniciales que van al final de cada cita corresponden al Centro en que se encuentra la publicación en ellas indicada, y cuya interpretación se da siempre al comienzo de las listas. Si aquéllas pertenecieran a bibliotecas personales de los señores socios, se indicará siempre, al final de la cita y entre paréntesis, el nombre, apellidos y dirección del propietario de la publicación. Si existiera en varias bibliotecas la misma publicación, se indicarán todas, y sólo en el caso de ser excesivamente numerosas las referencias se hará selección de las mismas.

L. M. M.—Laboratorio Municipal deMadrid.

E. I. A.—Escuela de Ingenieros Agrónomos.

I. M. G. A.—Instituto de Microbiología General y Aplicada.

E. Q. A.—Estación de Química Agrícola.

I. E.—Instituto de Edafología.

I. C.—Instituto Cajal.

E. F. A. M.—Estación de Fitopatología Agrícola de Madrid.

Mediante convenio con el servicio de Microfilm del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la SOCIEDAD puede facilitar a los señores socios reproducciones de los artículos que deseen, para lo cual bastará escribir al Secretario de la SOCIEDAD DE MICROBIÓLOGOS ESPAÑOLES, Serrano, 113, Madrid, precisando el número en negritas que encabeza el artículo cuya copia se solicita.

Los precios y condiciones se detallan al final de esta Sección.

INDICE DE ARTICULOS

803

Milton (Joseph Rosenau).—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 1-3.

804

McCullough (W. G.), Mills (R. C.), Hrebst (E. J.), Roessler (W. G.), and Brewer (C. R.).—1947. Studies on the Nutritional Requirements of *Brucella suis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 5-15. I. E.

805

Dolkart (R. E.), Dey (E. L.) and Schwemlein (G. X.).—1947. Penicillin Assay Techniques. A Comparative Study.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 17-24. I. E.

806

Lewandowski (Thaddeus) and Stahly (Grant L.).—1947. The Influence of Subculture and of Streptococcal Extracts on the Growth Rates of Hemolytic Streptococci.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 25-31. I. E.

807

Levine (Max) and Thomas Jr. (A. R.).—1947. Simple Medium for Maintenance of Meningococci.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 33-35. I. E.

808

Skinner (C. E.) and Bouthilet (R.).—1947. Melibiose Broth for Classifying Yeasts.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 37-43. I. E.

809

Smith (Nathan R.).—1947. The Identificatión of Sporeforming Bacteria Isolated from Incompletely Sterilized Agar.—*Journal Bacteriology*, volumen 53, págs. 45-48. I. E.

810

Baylor (Martha Barnes) and Clark (G. L.).—1947. Electron Microscope Studies of the «Interference Phe nomenon» Between Bacterial Viruses of the *Escherichia coli* Group.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 49-55. I. E.

811

Rudert (F. J.), Kenner (B. A.) and Foter (Milton J.).—1947. The Assay of Antibiotic Mixtures.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 57-60. I. E.

812

Grubb (Thomas C.), Miesse (Marie L.) and Puetzer (Bruno).—1947. The Inactivation of Influenza Virus by Certain Vapors.—*Jonrnal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 61-66. I. E.

813

Hadley (Philip) and Wetzel (Verna).—1947. Conditions Contributing to Streptococcal Virulence. II. Intra-phasic Attenuatiou by Sulfanilamide.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 67-81. I. E.

814

KATZNELSON (H.) AND LOCHHEAD (A. G.).—1947. Nutritional Requirements of *Bacillus alvei* and *Bacillus para-alvei*.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 83-88. I. E.

815

DOWNS (CORA M.), CORIELL (LEWIS L.), CHAPMAN (S. S.) AND KLAUBER (ALICE).—1947. The Cultivation of *Bacterium turalense* in Embryonated Eggs. *Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 89-100. I. E.

816

WELSCH (MAURICE).—1947. Actinomycetin.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 101-102. I. E.

817

CURRAN (HAROLD R.) AND EVANS (FRED R.).—1947. The Viability of Heat-activatable Spores in Nutrient and Nonnutrient Substrates as Influenced by Prestorage or Poststorage Heating and Other Factors.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 103-113. I. E.

818

KOFFLER (H.), KNIGHT (S. G.) AND FRAZIER (W. C.).—1947. The Effect of Certain Mineral Elements on the Production of Penicillin in Shake Flasks. *Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 115-123. I. E.

819

KATZNELSON (H.).—1947. Nutritional Requirements of *Streptococcus apis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 125-125. I. E.

820

OXFORD (ALBERT E.).—1947. Observations Concerning the Growth and Metabolic Activities of Myxococci in a Simple Protein-free Liquid Medium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 129-138. I. E.

821

MCCLUNG (L. S.) AND TOABE (RUTH).—1947. The Egg Yolk Plate Reaction for the Presumptive Diagnosis of *Clostridium sporogenes* and Certain Species of the Gangrene and Botulinum Groups.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 139-147. I. E.

822

LURIA (S. E.) AND LATARJET (R.).—1947. Ultraviolet Irradiation of Bacteriophage During Intracellular Growth.—*Journal of Bacteriology*, vol, 53, páginas 149-163. I. E.

823

GRAINGER JR. (THOMAS H.).—1947. The Effect of X-Rays on a Strain of *Eberthella typhosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53 págs. 165-172. I. E.

824

GIER (H. T.).—1947. Intracellular Bacteroids in the Cockroach (*Periplaneta americana* Linn.).—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 173-189. I. E.

825

EWING (W. H.) AND GRAVATTI (J. L.).—1947. *Shigella* Types Encountered in the Mediterranean Area.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 191-195. I. E.

826

OSTROLENK (MORRIS), KRAMER (NORMAN) AND CLEVERDON (ROBERT C.).—1947. Comparative Studies of Enterecocci and *Escherichia coli* as Indices of Pollution.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 197-203. I. E.

827

DONOVICK (RICHARD) AND RAKE (GEOFFREY).—1947. Studies on Some Biological Aspects of Dihydrostreptomycin.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53 págs. 205-211. I. E.

828

LEWIS (KEITH H.) AND HILL (EDWIN V.).—1947. Practical Media and Control Measures for Producing Highly Toxic Cultures of *Clostridium botulinum*, Type A.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 213-230. I. E.

829

WHIFFEN (ALMA J.) AND SAVAGE (GEORGE M.).—1947. The Relation of Natural Variation in *Penicillium notatum* to the Yield of Penicillin in Surface Culture.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 231-240. I. E.

830

HOUSEWRIGHT (RILEY D.) AND HENRY (RICHARD J.).—1947. Studies on Penicillinase. III. The Effect of Antipenicillinase on Penicillin-resistant Organisms.—*Journoal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 241-247. I. E.

831

CARLQUIST (PHILIP R.) AND COATES (MARGARET S.).—1947. *Salmonella monschaui*. A New Type.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 249-249 I. E.

832

BRAUN (WERNER).—1947. The Production of Apparent Cycles in Bacterial Variation.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 250-251. I. E.

833

DUBOIS (ADRIEN S.) AND DIBLEE (DIANA D.).—1947. The Influence of Pretreating Bacteria with Anionic Agents on the Antibacterial Action of Cationic Germicides.—*Journal of Bacteriology*, vol.53, págs. 251-252. I. E.

834

PIJPER (ADRIANUS).—1947. Methylcellulose and Bacterial Motility.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 257-269. I. E.

835

JOHANSSON (KARL RICHAR), MORGAN (BANNER BILL) AND WINKLER, JR. (CHARLES H.).—1947. The Effects of Bacteria on the Growth of *Trichomonas foetus* (Protozoa).—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 271 a 282. I. E.

836

MAGER (J.) AND ASCHNER (M.).—1947. Biological Studies on Capsulated Yeasts.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 283-295. I. E.

837

STANIER (R. Y.).—1947. Studies on Nonfruiting Myxobacteria. I. *Cytophaga johnsonae*, n. sp., a Chitin-decomposing Myxobacterium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 297-315. I. E.

838

CHRISTENSEN (W. BLAKE).—1947. Comparative Distribution and Possible Pathogenicity of Paracolobactrum Species in an Area Highly Ende-

mic for Enteric Infections.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 317-324. I. E.

839

BENGTSON (IDA A.).—1947. Classification of the Rickettsiae of Rocky Mountain Spotted Fever and of Endemic (Murine) Typhus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 325-327. I. E.

840

MOYER (ANDREW J.) AND COGHILL (ROBERT D.).—1947. Penicillin. X. The Effect of Phenylacetic Acid on Penicillin Production.—*Journal of Bacteriolohy*, vol. 53, págs. 329-341. I. E.

841

ZARAFONETIS (CHRISTINE), HARMON (DORALEA R.) AND CLARK (PAUL F.).—1947. The Influence of Temperature upon Opsonization and Phagocytosis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 343-349. I. E.

842

LAMPEN (J. O.) AND JONES (M. J.).—1947. Relation Between the Rate of Growth of a Mutant Strain of *Escherichia coli* and the Efficiency of Its Utilization of Arginine. —*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 351 a 354. I. E.

843

WAKSMAN (SELMAN A.), GEIGER (WALTON B.) AND BUGIE (ELIZABETH).—1947. Micromonosporin, an Antibiotic Substance from a Little-known Group of Microorganisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 355-357. I. E.

844

BRUNER (D. W.) AND EDWARDS (P. R.).—1947. Changes Induced in the Nonspecific Antigens of *Salmonella*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 359-359. I. E.

845

DORRELL (WILLIAM W.) AND PAGE (ROBERT M.).—1947. The Use of Fragmented Mycelial Inoculum in the Culture of Fungi.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 360-361. I. E.

846

EWING (W. H.) AND BRUNER (D. W.).—1947. The Use of a Polyvalent Antiserum for Preliminary Identification of *Salmonella* Cultures.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 362-363. I. E.

847

CLAPPER (WILLIAM E.) AND POE (CHARLES F.).—1947. Study of the Utilization of Some Organic Acids by *Escherichia* and *Aerobacter*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 363-364. I. E.

848

INGELMAN (BJÖRN) AND LAURELL (HELGE).—1947. The Preparation of Silicic Acid Jellies for the Cultivation of Microorganisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 364-365. I. E.

849

CHAPMAN (GEORGE H.).—1947. Advantages of Incubation at 30 C for the Study of Staphylococci.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 365 a 366. I. E.

850

FISCHER (E.) AND MUÑOZ (R.).—1947. Comparative Bacteriostatic Assays with Rosaniline and Its Phenolic Analog (Rosolic Acid).—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 381-388. I. E.

851

REESE (ELWYN T.).—1947. On the Effect of Aeration and Nutrition on Cellulose Decomposition by Certain Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 389-400. I. E.

852

PARKAS (H.).—1947. Comparative Action of Bromine and Iodine on Toxic Enzymes of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*.—*Journal of Bacteriology*, vol.53, págs. 401-406. I. E.

853

PEDERSON (CARL S.).—1947. The Relationship Berween *Lactobacillus acidophilus* (Moro) Holland and *Lactobacillus casei* (Orla-Jensen) Holland.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 407-415. I. E.

854

RYAN (FRANCIS Z.), SCHNEIDER (LILLIAN K.) AND BALLENTINE (ROBERT).—1947. The Growth of Clostridium septicum and Its Inhibition.—*Journa of Bacteriology*, vol. 53, págs. 417-434. I. E.

855

SPRINCE (HERBERT) AND KUPFERBERG (ALFRED B.).—1947. The Nutrition of Protozoa. I. A Simplified Medium for the Investigation of Unknown Factors in Blood Serum Essential for the Sustained Growth of *Trichomonas vaginalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 435-439. I. E.

856

SPRINCE (HERBERT) AND KUPFERBERG (ALFRED B.).—1947. The Nutrition of Protozoa. II. The Separation of Human Blood Serum into Two Fractions, Both Essential for the Sustained Growth of *Trichomonas vaginalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 441-447. I. E.

857

GROUPE (VICENT) AND RAKE (GEOFFREY).—1947. Studies on the Morphology of the Elementary Bodies of Fowl Pox.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 449-454. I. E.

858

COBLENTZ (J. M.) AND LEVINE (MAX).—1947. The Effect of Metabolites of *Escherichia coli* on the Growth of Coli-Aerogenes Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53 págs. 455-461. I. E.

859

KLEIN (MORTON).—1947. A Mechanism for the Development of Resistance to Streptomycin and Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 463-467. I. E.

860

WYNNE (E. STATEN).—1947. Antagonism by *Aerobacter* Strains.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53. págs. 469-478. I. E.

861

DIERCKS (FRED H.) AND TIBBS (ROBERT O.).—1947. A rapid Method for the Staining of *Rickettsia orientalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 479-480. I. E.

862

PRICE (C. W.), RANDALL (W. A.), CHANDLER (V. L.) AND REEDY (R. J.). 1947. Observations on the *in Vivo* and *in Vitro* Development of Bacterial Resistance to Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 481-488. I. E.

863

EVANS (ALICE C.).—1947. Studies on Hemolytic Streptococci. IX. Differentiation of Species in Streptococci of Group A.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 489-496. I. E.

864

CURBELO (A.), CLERCH (A.), ALBECETE (R.) AND DRAKE (T.).—1947. A Tiphodlike Infection with *Salmonella gatuni*.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 497-497. I. E.

865

DYAR (M. T.)—1947. A Cell Wall Stain Employing a Cationic Surfaceactive Agent as a Mordant.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 498-498. I. E.

866

PITTMAN (MARGARET).—1947. A Type d Strain of *Hemophilus influenzae* Previously Designated Provisionally as Type d_2 and Type g.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 499-499. I. E.

867

ELROD (R. P.) AND BRAUN (ARMIN C.).—1947. Serological Studies of the Genus *Xanthomonas*. I. Cross-Agglutination Relatioships.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 509-518. I. E.

868

ELROD (R. P.) AND BRAUN (ARMIN C.).—1947. Serological Studies on the Genus *Xanthomonas*. II. *Xanthomonas translucens* Group.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 519-524. I. E.

869

KNAYSI (GEORGES), BAKER (R. F.) AND HILLIER (JAMES).—1947. A Study, with the High-Voltage Electron Microscope, of the Endospore and Life Cycle of *Bacillus mycoides*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 525-537. I. E.

870

KNAYSI (GEORGES) AND BAKER (RICHARD F.).—1947. Demonstration, with the Electron Microscope, of a Nucleus in *Bacillus mycoides* Grown in a Nitrogen-free Medium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 539 a 553. I. E.

871

STRANDSKOV (FREDE B.).—1947. Inhibition of Methionine Synthesis in *Escherichia coli* by 2-Chloro-4-Aminobenzoic Acid and Sulfanilamide.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 555-559. I. E.

872

CASMAN (E. P.).—1947. The Inactivation of the V Factor by Erythrocytes and the V-sparing Property of Nicotinamide.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 561-564. I. E.

873

RODE (L. J.), FOSTER (JACKSON W.) AND SCHUHARDT (V. T.).—1947. Penicillin Production by a Thermophilic Fungus.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 565-566. I. E.

874

BERKMAN (SAM), HENRY (RICHARD J.) AND HOUSEWRIGHT (RILEY D.).—1947. Studies on Streptomycin. I. Factors Influencing the Activity of Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 567-574. I. E.

875

NUTINI (LEO G.), KELLY (SR. THOMAS AQUIN) AND MCDOWELL (SR. MARGARET ANN).—1947. The Effect of *Streptococcus pyogenes* Extracts and Filtrates on Various Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 575 a 580. I. E.

876

TOMPSETT (RALPH), SHULTZ (SELMA) AND MCDERMOTT (WALSH).—1947. The Relation of Protein Binding to the Pharmacology and Antibacterial Activity of Penicillins X, G, Dihydro F, and K.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 581-595. I. E.

877

PARFENTJEV (I. A.), GOODLINE (M. A.) AND VIRION (M. E.).—1947. A Study of Sensitivity to *Hemophilus pertussis* in Laboratory Animals. I. The Hypersensitivity of Laboratory Animals to *Hemophilus pertussis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 597-601. I. E.

878

PARFENTJEV (I. A.), GOODLINE (M. A.) AND VIRION (M. E.).—1947. A Study of Sensitivity to *Hemophilus pertussis* in Laboratory Animals. II. *Hemophilus pertussis* Allergen and Its Assay on Laboratory Animals.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 603-611. I. E.

879

PARFENTJEV (I. A.),GOODLINE (M. A.) AND VIRION (M. E.).—1947. A Study of Sensitivity to *Hemophilus pertussis* in Laboratory Animals. III. The Formation of Antibodies and the Development of Sensitivity in Laboratory Animals Injected with *Hemophilus pertussis* Antigens.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 613-619. I. E.

880

BROCKMANN (M. C.) AND STIER (T. J. B.).—1947. The Use of Sodium Azide for Determining the Fermentative Ability of Yeast Developed Under Different Oxygen Tensions.— *Journal of Bacteriology*, vol.53, págs. 621 a 629. I. E.

881

HUNGATE (R. E.).—1947. Studies on Cellulose Fermentation. III. The Culture and Insolation of Cellulose-Descomposing Bacteria from the Rumen of Cattle.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53 págs. 631-645. I. E.

882

EVANS (CHARLES A.) AND UNDERDAHL (NORMAN R.).—1947. Spore Wall Demonstrated with the Eletron Microscope.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 647-648. I. E.

883

GALTON (MILDRED M.), HESS (MARY E.) AND COLLINS (PATRICIA).—1947. The Isolation and Distribution in Florida of an Anaerogenic Paracolon, Type 29.911.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 649-651. I. E.

884

RUCHMAN (ISAAC) AND DODD (KATHARINE).—1947. The Isolation of a Strain of *Escherichia coli* Pathogenic for the Rabbit's Eye from a Patient with Diarrhea.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 653-656. I. E.

885

DUFRENOY (JEAN) AND PRATT (ROBERTSON).—1947. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. I. Oxidation-Reduction Levels.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 657-666. I. E.

886

SOLOWEY (MATHILDE).—1947 Paracolon Organisms in Spray-Dried Whole Egg Powder.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, pág. 667. I. E.

887

HOLTMAN (D. FRANK). 1947. The Susceptibility of Crossbred Mice to Poliomyelitis Virus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, pág.668. I. E.

889

TATUM (E. L.) AND LEDERBERG (JOSHUA).—1947. Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia coli*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53 páginas 673-683. I. E.

890

SHROPSHIRE (R. F.).—1947. Turbidimetric Evaluation of Bacterial Disruption by Sonic Energy.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 685 a 693. I. E.

891

KELNER (ALBERT) AND MORTON (HARRY E.).—1947. Two Antibiotics (Lavendulin and Actinorubin) Produced by Actinomyces. I. Isolation and Characteristics of the Organisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 695-704. I. E.

892

LAZARUS (A. S.) AND GUNNIZON (J. B.).—1947. The Action of *Pasteurella pestis* Bacteriophage on Strains of *Pasteurella*, *Salmonella*, and *Shigella*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 705-714. I. E.

893

HINSHAW (W. R.) AND MCNEIL (ETHEL).—1947. Lizards as Carriers of *Salmonella* and Paracolon Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, páginas 715-718. I. E.

894

TSUCHIYA (H. M.) AND HALVORSON (H. O.).—1947. The Preparation of Glycolytically Active Washed Cells of Lactobacilli.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 719-727. I. E.

895

SKOOG (FOLKE K.) AND LINDEGREN (CARL C.).—1947. Adaptation in a Yeast Unable to Ferment Glucose.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 729 a 742. I. E.

896

KOSER (STEWART A.) AND KASAI (GEORGE J.).—1947. The Effect of Large Amounts of Nicotinic Acid and Nicotinamide on Bacterial Growth.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 743-753. I. E.

897

SVENDSEN (MAGNE), AMLIE (RICHARD) AND HENRIKSEN (SVERRE DICK).—1947. Hemophilic Gram-positive Rods.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53 págs. 755-758. I. E.

898

BARNES JR. (FREDERICK W.) AND DEWEY (MARGUERITE).—1947. Chemical Detoxification of Flexner Dysentery Antigen. II. Studies of Accelerated Growth Rates.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 759-768. I. E.

899

TRUSSELL (P. C.), FULTON (C. O.) AND GRANT (GORDON A.).—1947. Two Antibiotics Produced by a Streptomyces.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 769-780. I. E.

900

HOFER (ALVIN W.).—1947. Bacteriophage Under the Ordinary Microscope.—*Journal of Bacteriology*, vol. 53, págs. 781-792. I. E.

901

BROWN (ETHAN ALLAN), KRABEK (WILFRED) AND SKIFFINGTON (RITA).—1947. Glycerite of Hydrogen Peroxide. I. Comparison of Its Bacteriotoxic Action with that of Mercurial Solutions.—*Journal of Bacteriology*, volumen 53, págs. 793-799. I. E.

902

SMOLENS (JOSEPH) AND CHARNEY (JESSE).—1947. The Antigenicity of Crystallyne Lysozyme.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54 págs. 101-107. I. E.

903

YOUNG (G.).—1947. Pigment Production and Antibiotic Activity in Cultures of *Pseudomonas areuginosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 109-117. I. E.

904

CRAMER (D. L.).—1947. The Mode of Action of Nitrofuran Compounds. II. Application of Physicochemical Methods to the Study of Action Against *Staphylococcus aureus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 119-125. I. E.

905

PRATT (ROBERTSON) AND DUFRENOY (JEAN).—1947. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. II. Changes in Reactions of *Staphylococcus aureus* to Vital Dyes.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 127-133. I. E.

906

METZGER (WILLIAM I.).—1947 Microbic Decomposition of Pantothenic Acid. *Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 135-148. I. E.

907

MENSE (E. H. LE), CORMAN (JULIAN), LANEN (J. M. VAN) AND LANGLYKKE (A. F.).—1947. Production of Mold Amylases in Submerged Culture.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 149-159. I. E.

908

SHU (P.) AND JOHNSON (M. J.).—1947. Effect of the Composition of the Sporulation Medium on Citric Acid Production by *Aspergillus niger* in Submerged Culture.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 161-167. I. E.

909

STODK (AARON H.).—1947. Clostridia in Gas Gangrene and Local Anaerobic Infections During the Italian Campaign.—*Journal of Bacteriology*, volumen 54, págs. 169-173. I. E.

910

EVANS (FLORENCE L.).—1947. Rough-Smooth Dissociation of *Neisseria intracellularis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 175-177. I. E.

911

FERGUSON (W. W.) AND HENDERSON (N. D.).—1947. Description of Strain C27: A Motile Organism with the Major Antigen of *Shigella sonnei* Phase I.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs 179-181. I. E.

912

SHANAHAN (A. J.), EISENSTARK (A.) AND TANNER (F. W.).—1947. Morphology of *Escherichia coli* Exposed to Penicillin as Observed with the Electron Microscope.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 183-189. I. E.

913

STANIER (R. Y.).—1947. Acetic Acid Production from Ethanol by Fluorescent Pseudomonads.—*Journal of Bacteriology*, vol 54, págs. 191-194. I. E.

914

EMERSON (STERLING).—1947. Growth Responses of a Sulfonamide-requiring Mutant Strain of *Neurospora*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 195-207. I. E.

915

RYAN (FRANCIS J.) AND SCHNEIDER (LILLIAN K.).—1947. The Relation of the Bacterial Production of Ammonia Gas to the Growth of Other Microorganisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 209-211. I. E.

916

COCHRANE (VINCENT W.) AND CONN (JEAN E.).—1947. The Growth ahd Pigmentation of *Actinomyces coelicolor* as Affected by Cultural Conditions.—*Journal of Bacterialogy*, vol. 54, págs. 213-218. I. E.

917

STOKES (J. L.), LARSEN (ALMA) AND GUNNESS (MARION).—1947. Biotin and the Synthesis of Aspartic Acid by Microorganisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 219-230. I. E.

918

DIENES (L.).—1947. The Morphology of the L_1 of Klieneberger and its Relationship to *Streptobacillus moniliformis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 231-237. I. E.

919

GUNSALUS (I. C.).—1947. Products of Anaerobic Glycerol Fermentation by *Streptococci faecalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol 54, págs. 239-244. I. E.

920

KLEIN (MORTON) AND KARDON (ZELMA G.).—1947. The «Reversal», Neutralization, and Selectivity of Germicidal Cationic Detergents.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 245-251. I. E.

921

SMITH (DOROTHY G.) AND WAKSMAN (SELMAN A.).—1947. Tuberculostatic and Tuberculocidal Properties of Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 253-261. I. E.

922

CAMPBELL (CHARLOTTE C.).—1947. Reverting *Histoplasma Capsulatum* to the Yeast Phase.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 263-264. I. E.

923

HENRY (B. S.).—1947. The Viability of Yeast Cultures Preserved Under Mineral Oil.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 264. I. E.

924

CARLQUIST (PHILIP R.).—1947. Reported Salmonellas From the Pacific 1941-1946.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 265. I. E.

925

EVANS (JAMES B.).—1947. Anaerobic Fermentation of Mannitol by Staphylococci.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 266. I. E.

926

DUFRENOY (JEAN) AND PRATT (ROBERTSON). –1947. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. III. Effect on Reaction to the Gram Stain in *Staphylococcus aureus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 283-289. I. E.

927

CONN (H. J.) AND DIMMICK (ISABEL).—1947. Soil Bacteria Similar in Morphology to *Mycobacterium* and *Corynebacterium*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 291-303. I. E.

928

HOBBY (GLADYS L.), LENERT (TULITA F.) AND HYMAN (BEVERLY).—1947. The Effect of Impurities on the Chemotherapeutic Action of Crystalline Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 305-323. I. E.

929

SHROPSHIRE (R. F.).—1947. Bacterial Dispersion by Sonic Energy.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 325-331. I. E.

930

SANDAGE (CURTIS) AND STARK (ORTON K.).—1947. A. Mouse Protection Method for the Estimation of Antigenic Pneumococcal Polysaccharide in Solution.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 33-337. I. E.

931

STANIER (R. Y.).—1947. Silmutaneous Adaptation. A New Technique for the Study of Metabolic Pathways.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54 páginas 339-348. I. E.

932

ELROD (R. P.) AND BRAUN (ARMIN C.).—1947. Serological Studies of the Genus *Xanthomonas*. *The Xanthomonas vascularum* and *Xanthomonas phaseoli* Groups; The intermediate Position of *Xanthomonas campestris*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 349-357. I. E.

933

KOPPER (PAUL H.).—1947. An Atypical Strain of *Pseudomonas aeruginosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 359-362. I. E.

934

KLEIN (MORTON) AND KIMMELMAN (LEONARD J.).—1947. The Correlation Between the Inhibition of Drug Resistance and Synergism in Streptomycin and Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 363-370. I. E.

935

POWELL (H. M.) AND JAMIESON (W. A.).—1947. Oral Immunity Tests of Dysentery Antigen in White Mice.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 371-373. I. E.

936

WOODWARD JR. (CARL R.).—1947. Production of Aspergillic Acid by Surface Cultures of *Aspergillus flavus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 375-379. I. E.

937

BHAT (J. V.) AND BARKER (H. A.).—1947. *Clostridium lacto-acetophilum* Nov. Spec. and the Role of Acetic Acid in the Butyric Acid Fermentation of Lactate.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 381-391. I. E.

938

ROSENFELD (WILLIAM D.) AND ZOBELL (CLAUDE E.).—1947. Antibiotic Production by Marine Microorganisms. —*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 393-398. I. E.

939

LITTMAN (M. L.).—1947. Streptomycin Tolerance of Saprophytic and Pathogenic Fungi.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 399. I. E.

940

LEAVER (F. W.), LEAL (J.) AND BREWER (C. R.).— 1947. Nutritional Studies on *Piricularia oryzae.*— *Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 401-408. I. E.

941

YOUMANS (GUY P.), RALEIGH (GORDON W.) AND YOUMANS (ANNE S.).—1947. The Tuberculostatic Action of Para-Aminosalicylic Acid.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 409-416. I. E.

942

BURKES (SUDIE) AND MCCLESKEY (C. S.).—1947. The Bacteriostatic Activity of Cerium, Lanthanum, and Thallium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 417-424. I. E.

943

DONOVICK (RICHARD), LAPEDES (DANIEL) AND PANSY (FELIX).—1947. Studies on the Quantitative Differential Analysis of Mixtures of Several Essentially Pure Penicillin Types.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 425-442. I. E.

944

STANSLY (P. G.).—1947. A Bacterial Spray Apparatus Useful in Searching For Antibiotic-Producing Microorganisms. *Journal of Bacteriology*, volumen 54, págs. 443-445. I. E.

945

WEDBERG (STANLEY E.) AND CLARKE (NORMAN A.).—1947. A Simple Method for Controlled Experimentation on the Passage of Microorganisms through the Digestive Tract of Insects. —*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 447-450. I. E.

946

REILLY (H. CHRISTINE), HARRIS (DALE A.) AND WAKSMAN (SELMAN A.).—1947. An Actinophage for *Streptomyces griseus.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 451-466. I. E.

947

MILLER (C. PHILLIP) AND BOHNHOFF (MARJORIE).—1947. Two Streptomycin-Resistant Variants of Meningococcus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 467-481. I. E.

948

DYAR (M. T.). -1947. Isolation and Cytological Study of a Free-Living Spirochete.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 483-493. I. E.

949

EVANS (ALICE C.) AND CHINN (ALICE L.).—1947. The Enterococci: with Special Reference to their Association with Human Disease.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 495-512. I. E.

950

HUMFELD (HARRY).—1947. Antibiotic Activity of the Fatty-Acid-Like Constituents of Wheat Bran.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 513 a 517. I. E.

951

PELTIER (GEORGE L.) AND BORCHERS (RAYMOND).—1947. Riboflavin Production by Molds.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 519-520. I. E.

952

RHYMER (IONE) AND WALLACE (G. II).—1947. Studies on the Mode of Action of Streptomycin. II. The Nature of a Streptomycin Inhibitor Occuring in Brain Tissue and Plant Extracts.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 521-526. I. E.

953

THOMAS (GIRARD W.) AND COOK (ELTON S.).—1947. The Action of Phenylmercuric Nitrate. IV. The Ability of Sulfhydryl Compounds to Protect Against the Germicidal Action of Basic Phenylmercuric Nitrate.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 527-533. I. E.

954

WOODRUFF (H. B.), NUNHEIMER (T. D.) AND LEE (S. B.).—1947. A Bacterial Virus for *Actinomyces griseus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 535-541. I. E.

955

TOBIE (WLTER C.) AND ALVERSON (CLARA).—1947. The Rapid Recognition of Aspergillic Acid.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 543-544. I. E.

956

STANSLY (P. G.) AND SCHLOSSER (M. E.).—1947. Studies on Polymyxin: Isolation and Identification of *Bacillus polymyxa* and Differentiation of Polymyxin from Certain Known Antibiotics.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 549-556. I. E.

957

TURFITT (G. E.).—1947. Microbiological Agencies in the Degradation of Steroids. II. Steroid Utilization by the Microflora of Soils.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 557-562. I. E.

958

WILLISTON (ELIZABETH H.), ZIA-WALRATH (PARI) AND YOUMANS (GUY P.).—1947. Plate Methods for Testing Antibiotic Activity of Actinomycetes Against Virulent Human Type Tubercle Bacilli.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 563-568. I. E.

959

STUBBLEFIELD (ESTHER).—1947 A Morphological Variant of *Escherichia coli* and Its Resistance to Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 569-573. I. E.

960

LAMANNA (CARL) AND GLASSMAN (HAROLD N.).—1947. The Isolation of Type B Botuliinum Toxin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 575-584. I. E.

961

STANSLY (P. G.) AND SCHLOSSER (M. E.).—1947. Studies on Polymyxin: An Agar Diffusion Method of Assay.—*Journal of Bacteriology*, vol 54, páginas 585-597. I. E.

962

MCLEAN (DOROTHY J.) AND FISHER (KENNETH C.).—1947. The Relation Between Oxygen Consumption and the Utilization of Ammonia for Growth in *Serratia marcescens*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 599-607. I. E.

963

FROBISHER JR. (MARTIN) AND UPDYKE (ELAINE L.).—1947. Further Studies on the Immunization of Rabbits to Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by Injections of Nontoxigenic Diphtheria Bacilli.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 609-617. I. E.

964

UPDYKE (ELAINE L.) AND FROBISHER JR. (MARTIN).—1947. A Study of Bacterial Synergism with Reference to the Etiology of Malignant Diphtheria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 619-632. I. E.

965

GRAINGER JR. (THOMAS H.) AND WILMER (DOROTHY L.) —1947. The Effect of Sodium Acenaphthene (5) Sulfonate on a Strain of *Eberthella typhosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 633-635. I. E.

966

RAKE (GEOFFREY).—1947. The Initial Body and the Plaque Form in the *Chlamydozoaceae*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 637-640. I. E.

967

SNYDER (THOMAS L.).—1947. The Relative Errors of Bacteriological Plate Counting Methods.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 641-654. I. E.

968

SALVIN (S. B.).—1947. Cultural Studies on the Yeastlike Phase of Histoplama Capsulatum Darling.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 655-660. I. E.

969

FREDERICQ (PIERRE) AND LEVINE (MAX).—1947. A Note on Formate Ricinoleate Lactose Broth.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 661. I. E.

970

FREDERICQ (PIERRE).—1947. Eosin-Methyl-Green Sulfite Agar: A Modification of Levine's E. M. B. Agar.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54 páginas 662-663. I. E.

971

ROSENFELD (WILLIAM D.).—1947. Anaerobic Oxidation of Hydrocarbons by Sulfate-reducing Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 664-665. I. E.

972

FITZGERALD (ROBERT J.) AND BERNHEIM (FREDERICK).—1947. The Effect of Streptomycin on the Metabolism of Benzoic Acid by Certain Mycobacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 671-679. I. E.

973

CONN (H. J.) AND ELROD (R. P.).—1947. Concerning Flagellation and Motility.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 681-687. I. E.

974

HUMFELD (HARRY).—1947. An Improved Laboratory-Scale Fermentor for Submerged Culture Investigations.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 689-696. I. E.

975

MCCLESKEY (C. S.), FAVILLE (L. W.) AND BARNETT (REX O.).—1947. Characteristics of *Leuconostoc mesenteroides* from Cane Juice.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 697-708. I. E.

976

LEIVA-QUIROS (ALVARO) AND MCCLESKEY (C. S.).—1947. The Application of Bacteriophage and Serology in the Differentiation of Strains of *Leuconostoc mesenteroides*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 709-713. I. E.

977

SMITH (WILLIAM ELLIOT) AND PENNELL (ROBERT B.).—1947. Reducing the Pyrogenicity of Concentrated Protein Solutions.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 715-718. I. E.

978

PRATT (ROBERTSON) AND DUFRENOY (JEAN).—1947. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. IV. Comparative Responses of Gram-positive and Gram-negative Bacteria to Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, volumen 54, págs. 719-730. I. E.

979

ROEPKE (RAYMOND R.) AND MERCER (FLORENCE E.).—1947. Lethal and Sublethal Effects of X-Rays on *Escherichia coli* as Related to the Yield of Biochemical Mutants.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 731-743. I. E.

980

LINCOLN (RALPH E.).—1947. Mutation and Adaptation of *Phytomonas stewartii*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 745-757. I. E.

981

GRAINGER JR. (THOMAS H.).—1947. The Effect of Podophyllin on *Eberthella typhosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 759-560. I. E.

982

KAVANAGH (FREDERICK). — 1947. Activities of Twenty-Two Antibacterial Substances Against Nine Species of Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 761-766. I. E.

983

WYSS (ORVILLE), STONE (WILSON S.) AND CLARK (J. BENNET).—1947. The Production of Mutations in *Staphylococcus aureus by Chemical Treatment* of the Substrate.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 767-772. I. E.

984

MARCUS (STANLEY) AND KAHN (REUBEN L.).—1947. The Kahn Reaction in Rabbits in Relation to their Age.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, páginas 773-776. I. E.

985

YEGIAN (DIRAN) AND VANDERLINDE (ROBERT J.).—1947. The Nature of Acid-Fastness.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, págs. 777-783. I. E.

986

FREDERICQ (PIERRE) AND LEVINE (MAX).—1947. Antibiotic Interrelationships among the Enteric Group Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, volumen 54, págs. 785-792. I. E.

987

RUDERT (F. J.) AND FOTER (MILTON J.).—1947. Bacillin Production by Soil Isolates.—*Journal of Bacteriology*, vol. 54, pág. 793. I. E.

988

FAVOUR (CUTTING B.).—1948. Bacteriological Study of Carboxylmethoxylamine Hemihydrochloride.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 1-9. I. E.

989

DAVIS (BERNARD D.) AND DUBOS (RENÉ J.).—1948. The Inhibitory Effect of Lipase on Bacterial Growth in Media Containing Fatty Acid Esters.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55 págs. 11-23. I. E.

990

QUAN (S. F.).—1948. The Effects of Salts on Streptomycin and Dihydrostreptomycin in Agar Plate Assays.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 25-26. I. E.

991

BICHOWSKY-SLOMNITZKI (LEAH).—1948. The Effect of Aromatic Diamidines on Bacterial Growth. I. The Mechanism of Action.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55 págs. 27-31. I. E.

992

BICHWSKY-SLOMNITZKI (LEAH).—1948. The Effect of Aromatic Diamidines on Bacterial Growth. II. The Antagonism of Nucleic Acids and Polyamines. *Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 33-41. I. E.

993

HICKEY (RICHARD J.).—1948. A Note on Detergent Interference in the Serial Dilution Assay on Penicillin Using *Bacillus subtilis*. *Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 43-44. I. E.

994

NAGLER (F. P. O.) AND RAKE (GEOFFREY). 1948. The Use of the Electron Microscope in Diagnosis of Variola, Vaccinia and Varicella.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 45-51. I. E.

995

GRAY (WILLIAM D.).—1948. Further Studies on the Alcohol Tolerance of Yeast: Its Relationship to Cell Storage Products.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 53-59. I. E.

996

WYNNE (E. STATEN) AND FOSTER (JACKSON W.).—1948. Physiological Studies on Spore Germination with Special Reference to *Clostridium botulinum*. I. Development of a Quantitative Method.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55. págs. 61-68. I. E.

997

WYNNE (E. STATEN) AND FOSTER (JACKSON W.).—1948. Physiological Studies on Spore Germination with Special Reference to *Clostridium botulinum*. II. Quantitative Aspects of the Germination Process.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55. págs. 69-73. I. E.

998

PRATT (ROBERTSON), DUFRENOY (JEAN) AND STRAIT (LOUIS A.).—1948. The Enhancement of Penicillin Effectiveness *in Vivo* by Traces of Cobalt.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs 75-77. I. E.

999

SPRAY (ROBB SPALDING).—1948. The Granulose Reaction of Certain Anaerobes of the «Butyric» Group.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 79-84. I. E.

1000

FORD (CHARLES M.) AND MORGAN (BANNER BILL).—1948. The Effects of *Vibrio fetus* on the Growth of *Trichomonas foetus* (Protozoa).—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 85-88. I. E.

1001

KEARNEY (E. B.), POND (W. L.), PLASS (B. A.), MADDY (K. H.), ELVEHJEM (C. A.) AND CLARK (P. F.).—1948. The Influence of Varied Protein Intake and of Tryptophane Deficiency on Theiler's Encephalomyelitis of Mice.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 89-111. I. E.

1002

WARD (B. Q.).—1948. The Apparent Involvement of *Vibrio fetus* in an Infection of Man.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 113-114. I. E

1003

MILLER (WINSTON R.), PANNELL (LOLITA), CRAVITZ (LEO), TANNER (WILLIAM A.) AND INGALLS (MABEL S.).—1948. Studies on Certain Biological Characteristics of *Malleomyces mallei* and *Malleomyces pseudomallei*. I. Morphology, Cultivation, Viability and Isolation from Contaminated Specimens.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 115-126. I. E.

1004

MILLER (WINSTON R.), PANNELL (LOLITA), CRAVITZ (LEO), TANNER (WILLIAM A.) AND ROSEBURY (THEODORE).—1948. Studies on Certain Biological Characteristics of *Malleomyces mallei* and *Malleomices pseudomallei*. II. Virulence and Infectivity for Animals.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 127-135. I. E.

1005

BRUNER (D. W.) AND EDWARDS (P. R.).—1948. Changes Induced in the 1, 2, 3, Antigens of Salmonella.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 137. I. E.

1006

KLIMEK (JOHN W.), CAVALLITO (CHESTER J.) AND BAILEY (JOHN HAYS).—1948. Induced Resistance of *Staphylococcus aureus* to Various Antibiotics. *Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 139-145. I. E.

1007

BELLAMY (W. DEXTER) AND KLIMEK (JOHN W.).—1948. The Relation Between Induced Resistance to Penicillin and Oxygen Utilization.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 147-151. I. E.

1008

BELLAMY (W. DEXTER) AND KLIMEK (JOHN W.).—1948. Some Properties of Penicillin-Resistant Staphylococci.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 153-160. I. E.

1009

GALE (E. F.) AND RODWELL (A. W.). — 1948. Amino Acid Metabolism of Penicillin-Resistant Staphylococci.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 161-167. I. E.

1010

SPRINE (HERBERT).—1948. The Nutrition of Protozoa. III. An Improved Procedure for Separating Human Blood Serum into the Two Fractions Essential for the Sustained Growth of *Trichomonas vaginalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 169-174. I. E.

1011

BAILEY (JOHN HAYS) AND CAVALLITO (CHESTER J.).—1948. The Reversal of Antibiotic Action.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 175-182. I. E.

1012

FLORMAN (ALFRED L.).—1948. Some Alterations in Chicken Erythrocytes which Follow Treatment with Influenza and Newcastle Disease Virus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 183-196. I. E.

1013

HEHRE (EDWARD J.) AND HAMILTON (DORIS M.).—1948. The Conversion of Sucrose to a Polysaccharide of the Starch-Glycogen Class by *Neisseria* from the Pharynx.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 197-208. I. E.

1014

OLSON (B. H.) AND JOHNSON (M. J.).—1948. The Production of 2, 3-Butylene Glycol by *Aerobacter aerogenes* 199.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 209-222. I. E.

1015

BORNSTEIN (B. T.) AND BARKER (H. A.).—1948. The Nutrition of *Clostridium kluyveri*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 223-230. I. E.

1016

HORNE JR. (RAYMOND E.) AND POLLARD (ARTHUR L.).—1948. The Identification of Streptomycin on Paper Strip Chromatograms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 231-234. I. E.

1017

CARLSON (H. J.) AND DOUGLAS (HARRIET G.).—1948. Screening Methods for Determining Antibiotic Activity of Higher Plants.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 235-240. I. E.

1018

CARLSON (H. J.), DOUGLAS (H. G.) AND ROBERTSON (J.).—1948. Antibacterial Substances Separated from Plants.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 241-248. I. E.

1019

ANKER (HERBERT) S.), JOHNSON (BALBINA A.), GOLDBERG (JOSEPH) AND MELENEY (FRANK L.).—1948. Bacitracin: Methods of Prodnctions, Concentration, and Partial Purification, with a Summary of the Chemical Properties of Crude Bacitracin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 249-255. I. E.

1020

DOERMANN (A. H.).—1948. Lysis and Lysis Inhibition with *Escherichia coli* Bacteriophage.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 257-276. I. E.

1021

CLAPPER (WILLIAN E.) AND KURITA (IKUYA T.).—1948. The Effect of Several Compounds on the Inhibition of Bacterial Growth by Sulfaguanidine Sulfamerazine, and Sulfasuxidine.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 277-284. I. E.

1022

MORAN (ALICE B.), EDWARDS (P. R.) AND BRUNER (D. W.).—1948. A New *Salmonella memphis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 285. I. E.

1023

BENEDICT (R. G.) AND STODOLA (F. H.).—1948. Modification of an Agar Diffusion Method of Assay for Polymyxin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 286. I. E.

1024

BUCHANAN (R. E.), ST. JOHN-BROOKS (RALPH) AND BREED (ROBERT S.).—1948. International Bacteriological Code of Nomenclature.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 287-306. I. E.

1025

BAYLISS (MILWARD), GLICK (DAVID) AND SIEM (ROBERT A.).—1948. Demonstration of Phosphatases and Lipase in Bacteria and True Fungi by Staining Methods and the Effect of Penicillin on Phosphatase Activity.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 307-316. I. E.

1026

JOHNSTONE (DONALD B.) AND WAKSMAN (SELMAN A.).—1948. The Production of Streptomycin by *Streptomyces bikiniensis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 317-326. I. E.

1027

EMERSON (MARY R.).—1948. Chemical Activation of Ascospore Germination in *Neurospora crassa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 327- 330. I. E.

1028

WYNNE (E. STATEN) AND FOSTER (JACKSON W.).—1948. Physiological Studies on Spore Germination, with Special Reference to *Clostridium botulinum*. III. Carbon Dioxide and Germination, with a Note on Carbon Dioxide and Aerobic Spores.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 331-339. I. E.

1029

EAGLE (HARRY) AND FLEISCHMAN (RALPH).—1948. The Relative Antisyphilitic Activity of Penicillins F, G, K and X and of Bacitracin, Based on the Amounts Required to Abort Early Syphilitic Infections in Rabbits.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 341-346. I. E.

1030

EAGLE (HARRY), MUSSELMAN (ARLYNE D.) AND FLEISCHMAN (RALPH).—1948. The Action of Bacitracin and Subtilin on *Treponema pallidum in vitro* and *in vivo*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 347. I. E.

1031

BHAT (J. V.) AND BARKER (H. A.).—1948. Studies on a New-Oxalate-Decomposing Bacterium, *Vibrio oxaliticus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 359-368. I. E.

1032

LUCKIESH (MATTHEW) AND KNOWLES (THOMAS).—1948. Resistivity of *Escherichia coli* to Ultraviolet Energy (λ2537) as Affected by Irradiation of Preceding Cultures.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 369-372. I. E.

1033

DOAK (BEATRICE W.) AND LAMANNA (CARL).—1948. On the Antigenic Structure of the Bacterial Spore.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 373 a 380. I. E.

1034

SEVAG (M. G.) AND MILLER (RUTH E.).—1948. Studies on the Effect of Immune Reactions on the Metabolism of Bacteria. I. Methods and Results with *Eberthella typhosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 381 a 392. I. E.

1035

SCHNEIERSON (S. STANLEY).—1948. Seroligical and Biological Characteristics and Penicillin Resistance of Nonhemolytic Streptococci Isolated from Subacute Bacterial Endocarditis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 393-399. I. E.

1036

KNIGHT (S. G.).—1948. The 1-Aminoacid Oxidase of Molds.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 401-407.

1037

GOTTLIEB (DAVID), BHATTACHARYYA (P. K.), ANDERSON (H. W.) AND CARTER (H. E.).—1948. Some Properties of an Antibiotic Obtained From a Species of *Streptomyces*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 409-417. I. E.

1038

MORRIS (J. ANTHONY) AND COBURN (DON R.).—1948. The Isolation of *Salmonella typhi-murium* from Ferrets.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55 páginas 419-420. I. E.

1039

MUELLER (J. HOWARD) AND MILLER (PAULINE A.).—1948. Factors Affecting the Production of Tetanus Toxin: Temperature.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 421-423. I. E.

1040

SMITH (ROBERT M.),JOSLYN (DWIGHT A.), GRUHZIT (OSWALD M.), MCLEAN JR. (I. WILLIAM), PENNER (MILDRED A.) AND EHRLICH (JOHN).—1948. Chloromycetin: Biologycal Studies.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 425-448. I. E.

1041

BRUNER (D. W.) AND EDWARDS (P. R.).—1948. Changes Induced in the O Antigens of *Salmonella*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, pág. 449. I. E.

1042

KNOX (W. E.), STUMPF (P. K.), GREEN (D. E.) AND AUERBACH (V. H.).—1948. The Inhibition of Sulfhydryl Enzymes as the Basis of the Bactericidal Action of Chlorine.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 451 a 458. I. E.

1043

YEGIAN (DIRAN) AND BUDD (VERA).—1948. A Variant of *Mycobacterium ranae* Requiring Streptomycin for Growth.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 459-461. I. E.

1044

SALLE (A. J.) AND JANN (GREGORY J.).—1948. Studies on Subtilin Fastness *in vitro*.—*Jourhal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 463-469. I. E.

1045

GRAY (M. L.), STAFSETH (H. J.), THORP JR. (FRANK), SHOLL (L. B.) AND RILEY JR. (W. F.).—1948. A New Technique for Isolating Listerellae from the Bovine Brain.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55 págs. 471-476. I. E.

1046

STANIER (R. Y.).—1948. The Oxidation of Aromatic Compounds by Fluorescent Pseudomonads.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 477-494. I. E.

1047

FOSTER (JACKSON W.) AND WYNNE (E. STATEN).—1948. Physiological Studies on Spore Germination, with Special Reference to Clostridium botulinum. IV. Inhibition of Germination by Unsaturated C_{18} Fatty Acids.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 495-501. I. E.

1048

YOUMANS (ANNE STEWART).—1948. The Relationship of the Age of the Bacterial Culture to the Delay in Sulfonamide Bacteriostasis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 503-515. I. E.

1049

NOVAK (RUTH) AND WILSON (P. W.).—1948. The Utilization of Nitrogen in Hydroxylamine and Oximes by *Azotobacter vinelandii*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 517-524. I. E.

1050

DUFRENOY (JEAN) AND PRATT (ROBERTSON).—1948. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. V. Comparative Effects of Ribonuclease, Cobra Venom, and Penicillin on Susceptible Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 525-530. I. E.

1051

VERA (HARRIETTE D.).—1948. A Simple Medium for Identification and Maintenance of the Gonococcus and Other Bacteria.—*Journal Bacteriology*, vol. 55, págs. 531-536. I. E.

1052

SHANAHAN (A. J.) AND TANNER (F. W.).—1948. Further Studies on the Morphology of Escherichia coli Exposed to Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 537-544. I. E.

1053

HOUSEWRIGHT (RILEY D.), HENRY (RICHARD J.) AND BERKMAN (SAM).—1948. A Microbiological Method for the Assay of Subtilin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 545-550. I. E.

1054

CUSHING (JOHN E.) AND REID (EVANS B.).—1948. Pigment Production by *Neurospora crassa* in the Presence of Para-Aminobenzoic Acid.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 551-554. I. E.

1055

SOLOTOROVSKY (MORRIS), BUGIE (ELIZABETH J.) AND FROST (BETTINA M.).—1948. The Effect of Penicillin on the Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in Dubos Medium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 555-559. I. E.

1056

SELIGMANN (ERICH) AND SAPHRA (IVAN).—1948. A New *Salmonella* Type: *Salmonella waycross*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 561-563. I. E.

1057

KIVELA (E. W.), MALLMANN (W. L.) AND CHURCHILL (E. S.).—1948. Physical Action of Surface-Active Cations Upon Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 565-572. I. E.

1058

STANSLY (P. G.), SCHLOSSER (M. E.), ANANENKO (N. H.) AND COOK (M. H.). 1948. Studies on Polymyxin: The Production of Fermentation Liquor.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 573-578. I. E.

1059

LOCHHEAD (A. G.).—1948. Chromogenic Bacteria Related to *Bacterium globiforme*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 579-580. I. E.

1060

PETERS (I. I.) AND NELSON (F. E.).—1948. Factors Influencing the Production of Lipase by *Mycotorula lipolytica*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 581-591. I. E.

1061

PETERS (I. I.) AND NELSON (F. E.).—1948. Preliminary Characterization of the Lipase of *Mycotorula lipolytica*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 593-600. I. E.

1062

NIVEN JR. (C. F.), WASHBURN (MARY R.) AND WHITE (J. C.).—1948. Nutrition of *Streptococcus bovis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 601 a 606. I. E.

1063

CARLSON (H. J.), DOUGLAS (H. G.) AND BISSELL (H. D.).—1948. Antibiotic Substances Separated from Sumac.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 607-614. I. E.

1064

CARLSON (H. J.) AND DOUGLAS (H. G.).—1948. Antibiotic Agents Separated from the Root of Lace-Leaved Leptotaenia.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 615-621. I. E.

1065

FOSTER (JACKSON W.) AND WYNNE (E. STATEN).—1948. The Problem of «Dormancy» in Bacterial Spores.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 623-627. I. E.

1066

GOLUB (ORVILLE J.) AND WAGNER (JOHN C.).—1948. Interference Between Human Pneumonitis Virus and Psittacosis Virus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 627-636. I. E.

1067

ANDERSON (THOMAS F.).—1948. The Activation of the Bacterial Virus T4 by L-Tryptophan.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 637-649. I. E.

1068

ANDERSON (THOMAS F.).—1948. The Inheritance of Requirements for Adsorption Cofactors in the Bacterial Virus T4.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 651-658. I. E.

1069

ANDERSON (THOMAS F.).—1948. The Influence of Temperature and Nutrients on Plaque Formation by Bacteriophages Active on *Escherichia coli* Strain B.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 659-665. I. E.

1070

RAKE (GEOFFREY) AND OSKAY (JOHN J.).—1948. Cultural Characteristics of

Donovania granulomatis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 667 a 675. I. E.

1071

FITZGERALD (ROBERT J.) AND BERNHEIM (FREDERICK).—1948. The Effect of Sodium Fluoride on the Metabolism of Certain Mycobacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 677-682. I. E.

1072

KRUEGER (KEATHA K.) AND PETERSON (W. H.).—1948. The Nutritional Requerimentsof *Lactobacillus pentosus* 124-2.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 683-692. I. E.

1073

KRUEGER (KEATHA K.) AND PETERSON (W. H.).—Metabolism of Biotin and Oxybiotin by *Lactobacillus pentosus* 124-2.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 693-703. I. E.

1074

SCHMIDT (CLARENCE F.).—1948. The Effect of Radioactive Phosphorus upon a Suspension of *Escherichia coli.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 705-710. I. E.

1075

EDWARDS (P. R.), WEST (MARY G.) AND BRUNER (D. W.).—1948. Antigenic Studies of a Group of Paracolon Bacteria (Bethesda Group).—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 711-719. I. E.

1076

STANSLY (P. G.).—1948. The Identification of Antibiotics by Means of Resistant Strains of Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 721-726. I. E.

1077

PRATT (ROBERTSON) AND DUFRENOY (JEAN).—1948. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. VI. The Influence of Cobalt on the Optimal Bacteriostatic Concentration of Penicillin.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 727-738. I. E.

1078

REYNOLDS (DONALD M.) AND WAKSMAN (SELMAN A.).—1948. Grisein, an Antibiotic Produced by Certain Strains of *Streptomyces griseus.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs 739-752. I. E.

1079

KNAYSI (GEORGES).—1948. Preliminary Observations on Germination of the Spores of *Bacillus mycoides* in a Nitrogen-Free Medium and Certain Properties of the Transparent Cells.—*Journal of Bacteriology*, vol.55, páginas 753-757. I. E.

1080

WEIL (A. J.) AND SLAFKOVSKY (H.).—1948. *Shigella tiete.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 759-762. I. E.

1081

KATZNELSON (H.) AND LOCHHEAD (A. G.).—1948. Nutritional Reqirements of *Bacillus larvae.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 763-764. I. E.

1082

BORD (GEORGE G. DE).—1948. *Mima polymorpha* in Meningitis. —*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 764-765. I. E.

1083

FITZGERALD (ROBERT J.) AND BERNHEIM (FREDERICK).—1948. The Effect of Streptomycin on the Formation of Adaptive Enzymes.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 765-766. I. E.

1084

SQUIRE (ESTHER W.) AND SQUIRE (EDWARD N.).—1948. Steroid Effect upon Bacterial Growth.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 766-767. I. E.

1085

WASHBURN (MARY R.) AND NIVEN JR. (C. F.).—1948. Amino Acid Interrelationships in the Nutrition of *Streptococcus bovis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 769-776. I. E.

1086

COLMER (ARTHUR R.).—1948. The Action of *Bacillus cereus* and Related Species on the Lecithin Complex of Egg Yolk.—*Journal of Bacteriology*, volumen 55, págs. 777-785. I. E.

1087

BYATT (PAMELA H.), JANN (GREGORY J.) AND SALLE (A. J.).—1948. Variation in Pigmen Production in *Staphylococcus aureus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 787-792. I. E.

1088

EVANS (JAMES B.).- 1948. Studies of Staphylococci with Special Reference to the Coagulase-positive Types.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 793-800. I. E.

1089

GILSON (BETTY ST. C.) AND PARKER (ROBERT F.).—1948. Staphylococcal Penicillinase: Characteristics of the Enzyme and Its Distribution.—*Journal of Bacteriology*, vol.55, págs. 801-812. I. E.

1090

ERB (N. M.), WISTHOFF (R. T.) AND JACOBS (W. L.).—1948. Factors Affecting the Production of Amylase by *Aspergillus niger*, Strain NRRL 337, When Grown in Submerged Culture.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, voginas 813-821. I. E.

1091

HEINMETS (F.).—1948. Studies with the Electron Microscope on the Interaction of Red Cells and Influenza Virus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 823-831. I. E.

1092

GRANDALL (RAIMOND E.).—1948. The Effect of Sulfathiazole on the Rate of Increase of Riboflavin Production by *Proteus vulgaris* and *Bacillus subtilis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 833-837. I. E.

1093

SPRAY (ROBB SPALDING).—1948. Three New Species of the Genus *Clostridium*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 839-842. I. E.

1094

BONDI JR. (AMEDEO) AND DIETZ (CATHERINE C.).—1948. The Susceptibility of Penicillinase-producing Bacteria to Penicillin. I. Factors Influencing Susceptibility.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 843-847. I. E.

1095

DIETZ (CATHERINE C.) AND BONDI JR. (AMEDEO).—1948. The Susceptibility

of Penicillinase-producing Bactaria to Penicillin. II. The Effect of Sodium Azide.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 849-854. I. E.

1096

GIBBY (I. W.), NICHOLES (P. S.), TAMURA (J. T.) AND FOSHAY (LEE).—1948. The Effects an Extract of Blood Cells upon the Cultivation of *Bacterium tularense* in Liquid Media.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 855-863. I. E.

1097

RAKE (GEOFFREY).—1948. A Further Note on the Antigenic Relationships of *Donovania granulomatis* (Anderson).—*Journal of Barteriology*, volumen 55, págs. 865-867. I. E.

1098

CAPPS (BERYL F.), HOBBS (NORMAN L.) AND FOJ (SERECK H.).—1948. A Dehydrated Experimental Medium for the Microbiological Assay of Folic Acid.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 869-870. I. E.

1099

HINSHAW (W. R.) AND MCNEIL (ETHEL).—1948. *Salmonella chandans*: a New Type Isolated from a Lizard.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, páginas 870-871. I. E.

1100

BROWN (J. HOWARD).—1948. Media Prepared by the Pancreatic Digestion of Meat.—*Journal of Bacteriology*, vol. 55, págs. 871-872. I. E.

1101

DELBRÜCK (M.).—1948. Biochemical Mutants of Bacterial Viruses.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 1-16. I. E.

1102

GERHARDT (PHILIPP) AND WILSON (J. B.).—1948. The Nutrition of Brucellae: Growth in Simple Chemically Defined Media.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56 págs. 17-24. I. E.

1103

FOUBERT JR. (EDWARD L.) AND DOUGLAS (H. C.).—1948. Studies on the Anaerobic Micrococci. I. Taxonomic Considerations.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 25-34. I. E.

1104

FOUBERT JR. (EDWARD L.) AND DOUGLAS (H. C.).—1948. Studies on the Anaerobic Micrococci. II. The Fermentation of Lactate by *Micrococcus lactilyticus*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 35-36. I. E.

1105

DOETSCH (RAYMOND N.) AND PELCZAR JR. (MICHAEL J.).—1948. The Microbacteria. I. Morphological and Physiological Characteristics.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 37-49. I. E.

1106

WYSS (ORVILLE), CLARK (J. BENNETT), HAAS (FELIX) AND STONE (WILSON S.). 1948. The Role of Peroxide in the Biological Effects of Irradiated Broth.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 51-57. I. E.

1107

EAGLE (HARRY) AND TUCKER (HAROLD A.).—1948. The Effect of Human Serum on the Dilution Bioassay of Penicillins, G, X, and K.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 59-62. I. E.

1108

DEMEREC (M.).—1948. Origin of Bacterial Resistance to Antibiotics.— *Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 63-74. I. E.

1109

PARKER (ROBERT F.) AND LUSE (SARAH).—1948 The Action of Penicillin on *Staphylococcus:* Further Observations on the Effect of Shot Exposure.— *Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 75-81. I. E.

1110

KOCH (MARIE L.).—1948. Pancreatic Digest Chocolate Blood Agar for the Isolation of the Gonococcus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 83 a 87. I. E.

1111

KOSER (STEWART A.) AND KASAI (GEORGE J.).—1948. Growth of the Coli-Aerogenes Group in the Presence of Isocitrate.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 89-90. I. E.

1112

MACKINNON (JUAN E.) AND ALLENDE (RICARDO C. ARTAGAVEYTIA).—1948. Vitamin Deficiencies of Seven Strains of Ectothrix, Large-spored Trichophytons Isolated from Man and Cattle.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 91-96. I. E.

1113

MUELLER (J. HOWARD), MILLER (PAULINE A.) AND LERNER (EDWIN M.).—1948. FACTORS Influencing the Production of Tetanus Toxin: Gaseous Products of Growth.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 97-98. I. E.

1114

DUFRENOY (JEAN) AND PRATT (ROBERTSON).—1948. Cytochemical Mechanisms of Penicillin Action. VII. Effects on Activity of Alkaline Phosphatase.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 99-105. I. E.

1115

PRIDHAM (T. G.) AND GOTTLIEB (DAVID).—1948. The Utilization of Carbon Compounds by Some *Actinomycetales* as an Aid for Species Determination.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 107-114. I. E.

1116

SWANSON (WILBUR H.) AND CLIFTON (C. E.).—1948. Growth and Assimilation in Cultures of *Saccharomyces cerevisiae.*—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 115-124. I. E.

1117

DONOVICK (R.), BAYAN (A. P.), CANALES (P.) AND PANSY (F.).—1948. The Influence of Certain Substances on the Activity of Streptomycin. III. Differential Effects of Various Electrolytes on the Action of Streptomycin.— *Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 125-137. I. E.

1118

HOERLEIN (B. F.).—The Inhibiting Effect of Normal Serum and Its Gamma Globulin Fraction upon the Variation of *Staphylococcus aureus.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 139-140. I. E.

1119

HAJNY (GEORGE J.), GARDNER (C. H.), RITTER (GEORGE J.) AND MCCOY (ELIZABETH).—1948. Termophilic Fermentation of Cellulose in Wood.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, pág. 141. I. E.

1120

PACKALÉN (THOROLF).—1948. Nonspecific Antistreptolysin Reactions and Serum (or Pleural-Exudate) Cholesterol.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 143-156. I. E.

1121

KELNER (ALBERT).—1948. A Method for Investigating Large Microbial Po-Pulations for Antibiotic Activity.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 157-162. I. E.

1122

EAGLE (HARRY) AND STEINMAN (HARRY G.).—1948. The Nutritional Requirements of Treponemata. I. Arginine, Acetic Acid, Sulfur-containing Compounds, and Serum Albumin as Essential Growth-promoting Factors for the Reiter Treponeme.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 163-176. I. E.

1123

YEGIAN (DIRAN) AND VANDERLINDE (ROBERT L.).—1948. A. Quantitative Analysis of the Resistance of Mycobacteria to Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 177-186. I. E.

1124

LAZARUS (A. S.) AND NOZAWA (M. M.).—1948. The Endotoxin of *Pasteurella pseudotuberculosis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 187-190. I. E.

1125

WALKER (BURNHAM S.) DEROW (MATTHEW A.) AND SCHAFFRE (NORWOOD K.).—1948. The Partial Purification of Staphylocoagulase and the Effect of Certain Presumptive Inhibitors upon Its Plasma-coagulating Action.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 191-194. I. E.

1126

TRAGER (WILLIAM).—The Effects of Lysolecithin on the Growth of *Lactobacillus casei* in Relation to Biotin, Pantothenic Acid, and Fat-soluble Materials with Biotin Activity.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 195-199. I. E.

1127

SUGG (JOHN Y.) AND MAGILL (THOMAS P.).—1948. The Serial Passage of Mixtures of Different Strains of Influenza Virus in Embryonated Eggs and in Mice.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 201-206. I. E.

1128

PAINE JR. (TOM FITE) AND FINLAND (MAXWELL).—1948. Observations on Bacteria Sensitive to, Resistant to, and Dependent upon Streptomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 207-218. I. E.

1129

MUELLER (J. HOWARD) AND MILLER (PAULINE A.).—Unidentified Nutrients in Tetanus Toxin Production.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 219-233. I. E.

1130

SATTLER (THEODORE H.) AND YOUMANS (GUY P.).—1948. The Effect of «Tween 80», Bovine Albumin, Glycerol, and Glucose on the Growth of *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (H37Rv).—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 235-243. I. E.

1131

YOUMANS (ANNE S.) AND YOUMANS (GUY P.).—1948. The Effect of «Tween

80» *in Vitro* on the Bacteriostatic Activity of Twenty Compounds for *Mycobacterium tuberculosis.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 245-252. I. E.

1132

KLOTZ (I. M.) AND MELLODY (MARGARET).—The Reversal of Benzimidazole Inhibition of Growth by Nucleic Acid.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 253-255. I. E.

1133

DREA (W. F.).—1948. Growth Inhibition of the H37 Strain of Human Tubercle Bacilli by β — 2 — Thienylalanine and Its Prevention by Phenylalanine.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 257-258. I. E.

1134

WAKSMAN (SELMAN A.), REILLY (CHRISTINE H.) AND HARRIS (DALE A.).—1948. *Streptomyces griseus* (Krainsky) Waksman and Henrici.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 259-269. I. E.

1135

HARRIS (J. O.). — 1948. The Respiration of *Salmonella* in the Presence of Agglutinating Serum.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 271-275. I. E.

1136

COWLES (PHILIP B.) AND KLOTZ (IRVING M.).—1948. The Effect of pH upon bacteriostatic Activity of Certain Nitrophenols.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 277-282. I. E.

1137

WHIFFEN (ALMA J.).—1948. The Production, Assay, and Antibiotic Activity of Actidione, an Antibiotic from *Streptomyces griseus.*—*Journal od Bacteriology*, vol. 56, págs. 283-291. I. E.

1138

RAKE (GEOFFREY), BLANK (HARVEY), CORIELL (LEWIS L.), NAGLER (FREDERICK P. O.) AND SCOTT (T. F. MCNAIR).—1948. The Relationship of Varicella and Herpes Zoster: Electron Microscope Studies.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 293-303. I. E.

1139

DULANEY (EUGENE L.).—Observations on *Streptomyces griseus.* II. Nitrogen Sources for Growth and Streptomycin Production.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 305-313. I. E.

1140

WOODRUFF (H. BOYD) AND RUGER (MYRLE).—1948. Studies on the Physiology of a Streptomycin-producing Strain of *Streptomyces griseus* on Proline Medium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 325-321. I. E.

1141

FAHLBERG (W. J.), SWAN (J. C.) AND SEASTONE (C. V.).—Studies on the Retetion of Hexachlorophene (G-11) in Human Skin.—*Jouranl of Bacteriology*, vol. 56, págs. 323-328. I. E.

1142

FOSTER (JACKSON W.) AND DAVIS (JOHN B.).—1948. Anaerobic Formation of Fumaric Acid by the Modl *Rhizopus nigricans.*—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 329-338. I. E.

1143

SINGH (KESAR) AND JOHNSON (MARVIN J.).—Evaluation of Precursors for Penicillin G.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 339-355. I. E.

1144

VANDERLINDE (ROBERT J.) AND YEGIAN (DIRAN).—1948. Streptomycin-dependent Bacteria in the Identification of Streptomycin-producing Microorganisms.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 357-361. I. E.

1145

WICKERHAM (LYNFERD J.) AND BURTON (KERMIT A.).—1948. Carbon Assimilation Tests for the Classification of Yeasts.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 363-371. I. E.

1146

ULRICH (JOHN A.) AND LARSEN (ARLENE M.).—1948. A. Single Solution Indicator for Anaerobiosis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 373 a 374. I. E.

1147

CURCHO (MERCEDES DE LA GARZA).—1948 Mutation to Tryptophan Independence in *Eberthella typhosa*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 374-375. I. E.

1148

CRICHTON (P. V.) AND LAZARUS (A. S.).—1948. The Relationship between Prodigiosin Production and Catalase Activity.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 375-377. I. E.

1149

SCHAUB (ISABELLE C.) AND HAUBER (FRANK D.).—1948 A Biochemical and Serological Study of a Group of Identical Unidentifiable Gram-negative Bacilli from Human Sources.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 379-385. I. E.

1150

BAKER (HERMAN) AND BLOOM (WALTER LYON).—1948. Further Studies on the Gram Stain.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 387-390. I. E.

1151

ALTURE-WERBER (ERNA) AND LOEWE (LEO).—1948. Prophylactic Immunization against *Streptococcus sanguis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 391-395. I. E.

1152

PEARSON (I. A.), HAMMER (J. M.), CORRIGAN (K. E.) AND HAYDEN (H. S.).—1948. Studies on the Behavior of Fungi in the Presence of Radioactive Isotopes.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 397-402. I. E.

1153

ANDERSON (THOMAS F.).—1948. The Growth of T2 Virus on Ultravioletkilled Host Cells.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 403-410. I. E.

1154

STUART (C. A.), GALTON (MILDRED M.) AND MCGANN (VIRGINIA).—1948. Antigenic Relationships of 765 *Paracolobactrum intermedium* Cultures.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 411-417. I. E.

1155

STUART (C. A.), FEINBERG (ROBERT) AND FEINBERG (RICHARD).—1948. An Unusual Type of Agglutination.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 419-422. I. E.

1156

BRYSON (VERNON). -1948. The Effects of Nitrogen Mustard on *Escherichia coli*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 423-433. I. E.

1157

TABACHNICK (JOSEPH) AND VAUGHN (REESE H.).—1948. Characteristics of Tartrate-fermenting Species of *Clostridium*.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 435-443. I. E.

1158

DIENES (L.).—1948. The Isolation of L Type Cultures from *Bacteroides* with the Aid of Penicillin and Their Reversion into the Usual Bacilli.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 445-456. I. E.

1159

KELNER (ALBERT).—1948. Mutation in *Streptomyces flaveolus* Induced by X-rays and Ultraviolet Light.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginat 457-465. I. E.

1160

EHRLICH (JOHN), GOTTLIEB (DAVID), BURKHOLDER (PAUL R.), ANDERSON (LUCIA E.) AND PRIDHAM (T. G.). — 1948. *Streptomyces Venezuelae*, N. Sp., the Source of Chloromycetin.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 467-477. I. E.

1161

TILLEY (F. W.).—1948. The Influence of Subculture Media on Results Obtained in Disinfectant Testing.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 479-488. I. E.

1162

PAINE JR. (THOMAS FITE), COLLINS (HARVEY SHIELDS) AND FINLAND (MAXWELL).—1948. Bacteriologic Studies on Aureomycin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 489-497. I. E.

1163

O'KANE (D. J.) AND GUNSALUS (I. C.).—1948. Pyruvic Acid Metabolism: A Factor Required for Oxidation by *Streptococcus faecalis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 499-506. I. E.

1164

EVANS (FLORENCE L.).—1948. A Note on the Susceptibility of *Hemophilus influenzae* Type B to Bacitracin.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, pági-507. I. E.

1165

HUDDLESON (I. FOREST).—1948. A Satisfactory Medium for the Isolation, Cultivation, and Maintenace of Viability of *Vibrio fetus* (Bovine).—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, pág. 508. I. E.

1166

HEINMETS (F.) AND GOLUB (O. J.).—1948. Observations on the Growth of Psittacosis Virus in Chorioallantoic Membranes by Electron Microscope.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 509-525. I. E.

1167

HENRY (JANE), HENRY (RICHARD J.), HOUSEWRIGHT (RILEY D.) AND BERKMAN (SAM).—1948. Studies on Streptomycin. III. The Effect of Streptomycin on the Metabolism of Resting Bacteria and on Certain Purified Enzymes.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 527-539. Œ I. E.

1168

SALVIN (S. B.) AND HOTTLE (G. A.).—1948. Factors Influencing Histoplasmin Formation.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 541-546. I. E.

1169

MCILROY (ALICE P.), AXELROD (A. E.) AND MELLON (RALPH R.).—1948. The Influence of Sodium Acetate upon the Dissociation of a Strain of Hemolytic Streptococcus.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 547-553. I. E.

1170

DAVIS JR. (FRANKLIN L.) AND WILLIAMS (O. B.).—1948. Studies on Heat Resistance. I. Increasing Resistance to Heat of Bacterial Spores by Selection.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 555-559. I. E.

1171

DAVIS JR. (FRANKLIN L.), WYSS (ORVILLE) AND WILLIAMS (O. B.).—1948. Studies on Heat Resistance. II. Comparison of Resistance to Heat with Resistance to Disinfectants.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 561-567. I. E.

1172

HILLIER (JAMES), KNAYSI (GEORGES) AND BAKER (RICHARD F.).—1948 New Preparation Techniques for the Electron Microscopy of Bacteria.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 569-576. I. E.

1173

SHU (PING) AND JOHNSON (MARVIN J.).—1948. The Interdependence of Medium Constituents in Citric Acid Production by Submerged Fermentation.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 577-585. I. E.

1174

AUERBACH (HELEN) AND FELSENFELD (OSCAR).—1948. An Unusual Strain of Streptococcus Isolated from Subacute Bacterial Endocarditis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 587-588. I. E.

1175

SMITH (WILLIAM E.), HILLIER (JAMES) AND MUDD (STUART).—1948. Electron Micrograph Studies of Two Strains of Pleuropneumonialike (L) Organisms of Human Derivation.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 589-601. I. E.

1176

SMITH (WILLIAM E.), MUDD (STUART) AND HILLIER (JAMES).—1948. L-Type Variation and Bacterial Reproduction by Large Bodies as Seen in Electron Micrograph Studies of *Bacteroides funduliformis*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 603-618. I. E.

1177

JOHANSSON (K. R.), SARLES (W. B.) AND SHAPIRO (STANLEY K.).—1948. The Intestinal Microflora of Hens as Influenced by Various Carbohydrates in a Biotin-deficient Ration.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 619-634. I. E.

1178

JOHANSSON (K. R.) AND SARLES (W. B.).—1948. Bacterial Population Changes in the Ceca of Young Chickens Infected with *Eimeria tenella*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 635-647. I. E.

1179

WARD (WILLIAM C.) AND DODD (MATT C.).—1948. A Comparative Study of the *in Vitro* Bacteriostatic Action of Some Simple Derivatives of Furan, Thiophene, and Pyrrole.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 649-652. I. E.

1180

McBEE (R. H.).—1948. The Culture and Physiology of a Thermophilic Cellulose-fermenting Bacterium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 653-663. I. E.

1181

BARD. (R. C.) AND McCLUNG (L. S.).—1948. Biochemical Properties of the Toxins of *Clostridium novyi* and *Clostridium hemolyticum*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 665-670. I. E.

1182

KARLSSON (J. L.) AND BARKER (H. A.).—1948. Induced Biochemical Mutants of Azotobacter agilis.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 671-677. I. E.

1183

SLETTEN (OWEN) AND SKINNER (C. E.).—1948. Fungi Capable of Growing in Strongly Acid Media and in Concentrated Copper Sulfate Solutions.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 679-681. I. E.

1184

HUMPHRIES (JAMES C.). 1948. Enzymic Activity of Bacteriophage-Culture Lysates. I. A Capsule Lysin Active against *Klebsiella pneumoniae* Type A. *Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 683-693. I. E.

1185

LEDERBERG (JOSHUA).—1948. Detection of Fermentative Variants with Tetrazolium.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56. pág. 695. I. E.

1186

WATSON (ALICE J.).—1948. Microbiology of Spray-dried, Whole-Egg Powder. V. Aerobic Mesophilic Sporeforming Bacilli Isolated at 55 C.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, pág. 696. I. E.

1187

FEENSTRA (E. S.), THORP JR. (F.) AND GRAY (M. L.).—1948. Properties of Some Colonial Phase Variants of *Corynebacterium renale*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, pág. 697. I. E.

1188

RYAN (FRANCIS J.) AND SCHNEIDER (LILLIAN K.).—1948. The Consequences of Mutation during the Growth of Biochemical Mutants of *Escherichia coli*. I. The Pattern of Adaptation of Histidineless Cultures.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 699-708. I. E.

1189

GOTS (JOSEPH S.) AND SEVAG (M. G.).—1948. Enzymatic Studies on the Mechanism of the Resistance of Pneumococcus to Drugs. I. Studies of the Dehydrogenase Activities of Interrelationships of Pneumococci Susceptible and Resistant to Acriflavine, Atabrine, Optochin, Propamidine, and Sulfonamides.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 709-722. I. E.

1190

SEVAG (M. G.) AND GOTS (JOSEPH S.).—1948. Enzymatic Studies on the Mechanism of the Resistance of Pneumococcus to Drugs. II. The Inhibition of Dehydrogenase Activities by Drugs; Antagonistic Effects of Riboflavin to Inhibitions.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 723-735. I. E.

1191

SEVAG (M. G.) AND GOTS (JOSEPH S.).—1948. Enzymatic Studies on the Mechanism of the Resistance of Psneumococcus to Drugs. III. Experimental

Results Indicating Alteration in Enzyme Proteins Associated with the Development of Resistance to Drugs.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 737-748. I. E.

1192

McLEOD (CHARLOTTE).-1948. Circulin, an Antibiotic from a Member of the *Bacillus circulans* Group. I. Bacteriological Studies.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 749-754. I. E.

1193

HAMPP (EDWARD G.), SCOTT (DAVID B.) AND WYCKOFF (W. G.).—1948. Morphologic Characteristics of Certain Cultured Strains of Oral Spirochetes and *Treponema pallidum* as Revealed by the Electron Microscope. *Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 755-769. I. E.

1194

SLANETZ (CHARLES A.).—1948. The Control of *Salmonella* Infections in Colonies of Mice.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 771-775. I. E.

1195

BHAT (J. V.) AND BARKER (H. A.).—1948. Tracer Studies on the Role of Acetic Acid and Carbon Dioxide in the Fermentation of Lactate by *Clostridium lacto-acetophilum*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 777 a 799. I. E.

1196

KARLSSON (J. L.), VOLCANI (B. E.) AND BARKER (H. A.).—1948. The Nutritional Requirements of *Clostridium aceticum*.—*Journal of Bacteriology*, volumen 56, págs. 781-782. I. E.

1197

NATH (H.), BARKI (V. H.), SARLES (W. B.) AND ELVEHJEM (C. A.).—1948. Microorganisms in the Cecal Contents of Rats Fed Various Carbohydrates and Fats.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 783-793. I. E.

1198

FOSTER (RUTH A. C.).—1948. An Analysis of the Action of Proflavine on Bacteriophage Growth.—*Journal of Bacetriology*, vol. 56, págs. 795-809. I. E.

1199

DELWICHE (EUGENE A.).—1948. Mechanism of Propionic Acid Formation by *Propionibacterium pentosaceum*.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, páginas 811-820. I. E.

1200

DYAR (M. T.).—1948. Electrokinetical Studies on Bacterial Surfaces. II. Studies on Surface Lipids, Amphoteric Material, and Some Other Surface Properties.—*Journal of Bacteriology*, vol. 56, págs. 821-834. I. E.

Fotocopias en Microfilm (Unidad = fotograma formato Leica, 24 × 36 mm.)

a) En rollo de cinta continua.

b) En filmofichas.

La modalidad «filmoficha» por la gran facilidad de ordenación, archivación, localización rápida de cintas y manejo de lectura, supera con mucho a la modalidad en rollo. Se llama «filmoficha» una tira de película de cinco fotogramas y medio (en otros sistemas seis), en que caben diez páginas de libro ordinario (libro abierto, o sea dos páginas cada foto). El medio fotograma que se añade (uno entero en otros sistemas) se destina a «referencia», es decir, título y signatura en la filmoteca y en el centro de origen.

Las filmofichas, para ofrecer tales ventajas, van alojadas en unas carpetas «Filmoteca» especialmente dispuestas para contener diez de ellas (cien páginas o cincuenta folios) en lóculos perfectamente adaptados con sus referencias numéricas y espacio preciso para títulos, páginas y toda clase de indicaciones útiles.

Fotocopias en papel:

En positivo: a diversos tamaños; se sirve juntamente el negativo en película, sin aumento de precio, si se pide.

Precios (incluídos gastos de envío):

En microfilm: 50 céntimos por fotograma. Mínimo pagable: 2,50 ptas. (una filmoficha).

Carpeta «Filmoteca»: 2 ptas. Para cien páginas.

En papel: tamaño 9 × 12 cms., 2 ptas.; 13 × 18 cms., 2,50 ptas.; 18 × 24 cms., 3 ó 4 ptas., según el papel. Tamaños mayores, precios a convenir en cada caso.

Los pedidos, a la Secretaría de la SOCIEDAD DE MICROBIÓLOGOS ESPAÑOLES, Serrano, 113, Madrid.

NORMAS PARA LOS COLABORADORES

a) Los originales, acompañados de un resumen en el idioma respectivo, deberán ir cuidadosamente escritos a máquina, a doble espacio, por una sola cara del papel (preferible holandesa o folio) y con márgenes suficientes, indicándose, en cada caso, el Centro donde ha sido realizado el trabajo.

b) Los escritos en español se publicarán con el resumen propio y la traducción de éste a, por lo menos, un idioma diferente, que elegirá la Revista cuando no lo indicara el colaborador; los trabajos extranjeros aparecerán traducidos, con el resumen de origen y otro en español. De las traducciones se encargará la Redacción de MICROBIOLOGÍA.

c) Como norma general, los originales se redactarán en forma concisa, sin perjuicio del necesario desarrollo de los temas, y se evitará la descripción de métodos ya establecidos indicando la referencia correspondiente. La literatura científica se reducirá a aquella que tenga relación directa con el tema tratado, salvo en las revisiones y estudios análogos, en que la parte bibliográfica podrá alcanzar la amplitud conveniente.

d) Los dibujos, en hoja aparte, irán a tinta china, agrupados de manera que exijan el menor número y extensión de fotograbados; letras y números, a lápiz, para ponerlos a escala. Cuadros, fotografías y dibujos llevarán al pie la oportuna leyenda y la indicación del lugar que deben ocupar en el texto.

e) Las citas bibliográficas, al final del original y numeradas alfabéticamente, se ajustarán al siguiente orden: apellidos del autor, nombre (inicial), año, título del trabajo (si se indica), nombre abreviado de la Revista (subrayado), tomo y páginas inicial y final del trabajo; en los libros se indicará: apellidos, inicial del nombre, año, título completo de la obra, tomo, páginas, inicial y final de la cita (o capítulo), edición (no citada, se sobreentiende es la primera), editorial y población.

Ejemplos:

JORDÁN DE URRÍES, M. 1947. La sexualidad en una raza española de *Sphaceloteca sorghi* (Lk.) Clint. Microb. Españ. I: 69-80.

MARCILLA, J. 1946. Tratado práctico de Viticultura y Enología españolas. II (Enología): 88-104. 2.ª ed. S.A.E.T.A. Madrid.

f) Efectuadas las oportunas correcciones, los colaboradores devolverán las pruebas en el plazo máximo de ocho días a partir de la fecha en que las recibieron.

g) Cada autor recibirá 25 ejemplares de su trabajo; si deseara mayor número deberá hacerlo constar al devolver las pruebas, siendo de su cuenta el importe de los que excedan de la cantidad citada.

h) La Revista no se hace solidaria de los conceptos expuestos en los trabajos publicados, la responsabilidad de los cuales corresponde a sus autores.

SOCIEDAD DE MICROBIOLOGOS ESPAÑOLES

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: D. Juan Marcilla Arrazola.

Vicepresidente: D. Gerardo Clavero del Campo.

Secretario: D. Lorenzo Vilas López.

Bibliotecario: D. Ricardo Salaya León.

Tesorero: D. Miguel Benlloch Martínez.

Vocal de Bacteriología: D. Valentín Matilla Gómez.

Vocal de Inmunología: D. José García Bengoa.

Vocal de Micología: D. José de Benito Martínez.

Vocal de Protozoología: D. Luis Nájera Angulo.

Vocal de Viriología: D. Eduardo Gallardo Martínez.

Vocal de Microbiología Sistemática: D. Arnaldo Socías Amorós.

Vocal de Microbiología Aplicada: D. Rafael Ibáñez González.

Vocal de Microbiología Patológica: D. Pedro Carda Gómez.

PRECIO: 22 PESETAS